

Aus dem Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg/Westf.
Direktor: Regierungsveterinärdirektor Dr. E. Schaal
und
dem Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. T. Schliesser

**Versuche zur peroralen Übertragung
des Q-Fieber-Erregers (*Coxiella Burnetii*)
durch natürlich infizierte Milch auf Versuchstiere
(Meerschweinchen)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an dem Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Alfons Kleinsorgen
Tierarzt aus
Reiste b. Meschede/Westfalen

Gießen 1972

Aus dem Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg/Westf.
Direktor: Regierungsveterinärdirektor Dr. E. Schaal
und
dem Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. T. Schliesser

**Versuche zur peroralen Übertragung
des Q-Fieber-Erregers (*Coxiella Burnetii*)
durch natürlich infizierte Milch auf Versuchstiere
(Meerschweinchen)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an dem Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Alfons Kleinsorgen
Tierarzt aus
Reiste b. Meschede/Westfalen

Gießen 1972

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin Gießen

Dekan: Professor Dr. E. W e i s s

Berichterstatter: Professor Dr. T. Schliesser

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 1972



Ergebenst
Hochachtung
Treu und
Ehrfurcht
Herrn Dr. T. Schliesser

Gießen 1972

1. Einführung

2. Einführung

1. Vorname und Nachname des O-Persons und
Name des O-Persons

2. Name des O-Persons

3. Name des O-Persons

in Dankbarkeit

4. Vorname und Nachname des O-Persons

5. Name des O-Persons

6. Name des O-Persons

7. Name des O-Persons

8. Name des O-Persons

9. Name des O-Persons

10. Name des O-Persons

11. Name des O-Persons

12. Name des O-Persons

13. Name des O-Persons

14. Name des O-Persons

15. Name des O-Persons

16. Name des O-Persons

3. Einführung

1. Name des O-Persons

2. Name des O-Persons

3. Name des O-Persons

4. Name des O-Persons

5. Name des O-Persons

6. Name des O-Persons

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Schrifttum	3
1. Vorkommen und Verbreitung des Q-Fiebers und seines Erregers	3
a) Unter Tieren	3
b) Unter Menschen	6
2. Übertragungswege auf Menschen	9
a) Übertragung durch Zecken	9
b) Der aerogene Infektionsweg; Möglichkeiten und Voraussetzungen	9
Geburtsvorgang	10
Staubübertragung	11
Molkereibetrieb	13
Schlachthof-Infektionen	14
Statistik nach dem Bd.Seuch.G.	15
c) Perorale Infektion, Möglichkeiten und Voraussetzungen	16
Milch und Milchprodukte	16
Fleisch und Fleischerzeugnisse	22
Eier und Eiprodukte	24
III. Eigene Untersuchungen	25
A. Material und Methodik	25
1. Material	25
2. Methodik	27
B. Versuche und ihre Ergebnisse	34
1. Bestimmung des Erregergehaltes der Milch	34
2. Fütterungsversuche zur peroralen Übertragung von Coxiella burnetii	36

C. Diskussion

49

IV. Zusammenfassung

56

V. Literaturverzeichnis

58

I. Einleitung

Über Q-Fiebererkrankungen berichtet erstmals DERRICK im Jahre 1937 bei Schlachthofarbeitern und Arbeitern in Fleischfabriken in Brisbane/Queensland. Da die Ätiologie der beobachteten fieberhaften Erkrankung zunächst unklar war, erhielt die Infektion die Bezeichnung " Q u e r y - F i e b e r " (fragwürdiges Fieber) oder Q - F i e b e r .

Noch im selben Jahr gelang es BURNET und FREEMAN (1937), den Krankheitserreger, eine Rickettsie, in geimpften Versuchstieren nachzuweisen und zu isolieren. Um die Forschungsarbeit BURNETs zu würdigen, schlug DERRICK (1939) für den neu entdeckten Erreger die Bezeichnung "Rickettsia burnetii" vor.

Etwa zur gleichen Zeit erkannten die nordamerikanischen Forscher DAVIS und COX (1938), PARKER und DAVIS (1938) und COX (1938) in Unkenntnis der Arbeiten BURNETs die Filtrierbarkeit dieser Rickettsienart und nannten sie daher "Rickettsia diaporica". Als die Identität beider Mikroorganismen feststand, wurden sie zu Ehren von COX in " C o x i e l l a b u r n e t i i " umbenannt.

Seit Entdeckung und Erstbeschreibung des Erregers nahmen Q-Fieber-Infektionen unter Mensch und Tier in allen Teilen der Welt ständig zu. Von den Haustierarten sind hauptsächlich Rinder, Schafe und Ziegen betroffen, die auch für die Übertragung der Infektion auf Menschen verantwortlich sind.

Ganz allgemein wird als hauptsächlichster Übertragungsweg der Erkrankung heute die aerogene Infektion (Tröpfchen- und Staubinfektion) angesehen. Da aber auch Menschen erkranken, die nachweislich keinen direkten Kontakt zu Tieren besitzen, kann die orale Aufnahme infizierter Lebensmittel als Infektionsweg nicht völlig außer acht gelassen werden.

Auf Veranlassung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten in Bonn hat das Bundesgesundheitsamt in Berlin (WEISE, 1971) Erhebungen aufgrund der nach § 3

Bundesseuchengesetz gemeldeten menschlichen Erkrankungsfälle angestellt und die Q-Fieber-Infektionen der Jahre 1967 bis 1969 retrospektiv analysiert. Es sollte insbesondere Auskunft erlangt werden über die Bedeutung der Rickettsienausscheidung über die Milch für die menschliche Gesundheit. WEISE kommt dabei zu dem Schluß, daß der Milchgenuß als Quelle für manifeste klinische Q-Fiebererkrankungen in dem untersuchten Patientengut keine nennenswerte Rolle gespielt habe. Infolge der Eigenart der Untersuchungen könne allerdings nichts über die Bedeutung des Milchgenusses für die latente Q-Fieber-Infektion des Menschen ausgesagt werden.

Um auch von der experimentellen Seite her klarere Aussagen über die Bedeutung und die sanitäre Gefahr des Konsums rickettsienhaltiger Rohmilch machen zu können, wurde mir die Aufgabe gestellt, Versuche zur peroralen Übertragung von *Coxiella burnetii* durch natürlich infizierte Milch auf die als Versuchstiere sehr empfindlich reagierenden Meerschweinchen durchzuführen.

II. Schrifttum

1. Vorkommen und Verbreitung des Q-Fiebers und seines Erregers

a) Unter Tieren

Q-Fiebererreger konnten bisher bei vielen Arthropoden-, Wild- und Haustierarten sowie beim Menschen nachgewiesen werden. Die *Coxiella burnetii* (C.b.) zeigt damit eine geringe Wirtsspezifität.

Unter den Arthropoden beherbergen vor allem Zecken den Erreger und zwar in sehr hohen Konzentrationen. Durch die Zeckenpassage erfährt die Coxielle anscheinend auch eine Virulenzsteigerung (Eckerskorn, 1965). COX konnte bei *Dermacentor andersoni* und DAITER bei *Hyalomma asiaticum* (zit. nach SHMAJEWA und Mitarbeiter, 1970) im Zeckenkot Infektionstitern bis zu 10^{-10} finden. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wird auch verständlich, daß in Gebieten mit starker Zeckenpopulation Q-Fieber-Erkrankungen vermehrt anzutreffen sind. In solchen Gebieten gelang es dann auch, Q-Fieber-Rickettsien gleichzeitig bei Zecken und deren Wirten nachzuweisen. So fand z.B. BABUDIERY (1959) C.b. bei *Hämaphysalis humerosa* und dem Bandikot, bei *Hyalomma excavatum* und Kaninchen und SCHAAF (1962) bei *Ixodes ricinus* und dem Rotfuchs.

Bedeutungsvoll für die Verbreitung der Erreger ist die Tatsache, daß wildlebende Vögel eine natürliche Infektionsquelle darstellen (REHN, 1962; BASOVA, 1960) und damit eine Ausbreitung des Erregers über Länder und Kontinente hinweg bewirken können.

Unter den Haustierarten treten Q-Fieberinfektionen vor allem beim Rind, bei Schaf und Ziege auf, während sie bei Pferd, Esel, Schwein und Hund weit seltener beobachtet werden. Für die Verbreitung der Infektion im Bundesgebiet gilt, daß besonders in südlichen Teilen der Bundesrepublik eine stärkere Verseuchung bei Rindern und Schafen vorliegt. SCHLIESSER und SCHMIDT (1969) fanden bei 1.000 Schlachttieren aus der Umge-

bung von München einen positiven Bluttitel (KBR) bei 2 % der Rinderseren und 0,2 % der Schafseren. In den mittleren und nördlichen Teilen des Bundesgebietes geht die Infektionshäufigkeit zurück. Für den westfälischen Raum fanden SCHAAAL und SCHAAF (1969) einen Verseuchungsgrad von etwas weniger als 1 % der Bestände und Rinder. Frühere Untersuchungen von SCHAAF (1962) an über 5.000 Rinderblutproben aus diesem Gebiet ergaben nur 0,5 % positive Resultate, während die Untersuchung von 4.000 Schafblutproben negativ verlief. Aus Nordwestdeutschland liegen Untersuchungsergebnisse von MAY (1962) vor, der bei 1.000 untersuchten Rinderseren 1 % positiv fand. Im Weser-Ems-Gebiet sah NEUMANN (1971) 0,75 % positive Reagenten unter 400 Rindern.

Untersuchungen in anderen europäischen Ländern ergaben besonders in den südlichen und südöstlichen Gebieten des Mittelmeerraumes und des Balkans stärkere Infektionsraten unter Haustieren. Aus Norditalien berichten LANZARINI und Mitarbeiter (1963) von 23,5 % positiven Reagenten unter 341 geprüften Rindern; dabei ergaben sich im Bergland mit 30,4 % höhere Prozentsätze als im Flachland mit 21,8 %. Vorausgegangene Untersuchungen von MONACI und NUVOLONE (1953) zeigten nur 4,1 % positive Reagenten unter Rindern und 42,3 % bei Schafen. Ähnliche Ergebnisse liegen aus Rumänien vor. Nach POPOVICI (1961) hatten von 2.053 Rindern 4,6 %, von 706 Schafen 7,5 % und von 49 Ziegen 8,1 % positive Q-Fieber-Titer. Umfassende Untersuchungen aus der CSSR an über 21.000 Blutproben (GMITTER, 1960) ergaben bei Rindern einen Verseuchungsgrad von 10 bis 30 %, bei Schafen von 7 bis 15 % und bei Ziegen von 20 bis 25 %.

Aus Großbritannien liegen Untersuchungsergebnisse von MARMION und Mitarbeiter (1953) sowie von SLAVIN (1952) vor. Demnach waren in England 6,9 % der Sammelmilchproben von 2.581 Betrieben erreggerhaltig, in Wales 2 % von 533 Betrieben und in Schottland 0,5 % von 240 Betrieben.

In der Schweiz fanden BECHT und HESS (1964) in den östlichen Teilen 1,6 % Reagentenbestände unter 5.158 Herden. BAUMGARTNER (1966) fand im Gebiet um Bern von 2.100 Beständen mit

etwa 15.000 Tieren nur 5 infizierte Bestände mit insgesamt 14 erregerausscheidenden Kühen.

Die skandinavischen Länder sind praktisch frei von Q-Fieber. Es gilt daher für den ganzen europäischen Raum, daß die Infektion vor allem in südlichen Gegenden verbreitet ist und nach dem Norden zu ständig abnimmt.

In Rußland ist Q-Fieber sowohl im europäischen als auch im asiatischen Teil weit verbreitet. SHMAJEWA, PETRISCHTSCHewa und PTSCHELKINA (1964) führten Studien in den Steppen von Nordkasachstan, in der Taiga des Altaigebietes, in der Karakumwüste und den Wäldern der südlichen Taiga des Kirowargebietes durch. Sie teilten die natürlichen Q-Fieber-Rickettsioseherde in Wüsten-, Steppen- und Waldherde ein, deren Epizootologie weitgehend von der Zecken- und Kleintierpopulation bestimmt wird. Besondere Beachtung für das Auftreten des Q-Fiebers müssen dort die Grenzen der Landschaftszonen finden, wo der Arbestand an Zecken und Kleinwirbeltieren mannigfaltig ist. In Wüsten und Steppen sind es überwiegend Flußtäler, die reich an Pflanzen und Tieren sind. Im Vergleich zum Wüstenherd ist die Periode der Erregerzirkulation in den Steppenherden weniger lang, da die warme Jahreszeit hier kürzer ist. Nach PRORESCHNAJA und RAPOPORT (1961) reagierten in der Gegend von Issyk-kul Rinder zu 22 %, im Telass-Tal zu 13 % positiv.

Auch in den USA wurden Q-Fieberinfektionen seit DYER (1938) beschrieben. Nach LENNETTE und Mitarbeiter (1951) berichteten HESDORFER und DUFFALO 1941 über amerikanisches Q-Fieber. 1946 erfolgten dann zwei schwere Infektionsausbrüche unter Arbeitern in Fleischversandbetrieben in Amarillo/Texas und Chicago. 1947 wurde die Erkrankung in Kalifornien und zwar in der Gegend von Los Angeles beobachtet. Dies veranlaßte HUEBNER und Mitarbeiter (1949) zu intensiven Studien der Erkrankung in Südkalifornien.

Nach einem Bericht von LUOTO (1960) über die natürliche Verbreitung der Q-Fieber-Infektion des Rindes wurde 1949 Q-Fieber in 9 Staaten der USA beobachtet, während 354.000 untersuchte Kühe aus 35 weiteren Staaten infektionsfrei waren. In

den q-fieber-infizierten Staaten reagierten zwischen 17 und 47 % aller Kühe positiv; in Gebirgsgegenden verringerte sich der Verseuchungsgrad auf 1 %.

Eine verhältnismäßig geringe Infektionsquote fanden TJALMA und BRAUN (1959) in Iowa, wo unter 12.000 Kühen nur 0,7 % Ausscheider ermittelt wurden. Auch in Ohio ist Q-Fieber wenig verbreitet, denn REED und WENTWORTH (1957) fanden von 2.047 Sammelmilchproben nur 9 erregerehaltig. Aus Georgia berichten STARR und HENNING (1960), daß 12,4 % der untersuchten 1.167 Milchproben Antikörper enthielten.

Ebenfalls sehr hoch ist der Verseuchungsgrad in Illinois; von 300 Sammelmilchproben waren bei Untersuchungen von FERRIS und Mitarbeiter (1961) 60 % infiziert und in Maryland nach WAGSTAFF und Mitarbeiter (1965) von 2.065 Sammelmilchproben 72,4 %. In allen Gebieten ist festzustellen, daß sich im letzten Jahrzehnt die Infektion in erheblichem Maße ausdehnte. Konnte in Alabama von SHEPARD im Jahre 1948 noch keine Q-Fieber-Infektion ermittelt werden, so fand MILLER 1964 von 1.511 Sammelmilchproben 38,6 % infiziert. Auch in den südlichen Bezirken von Idaho fanden STOENNER und Mitarbeiter (1961) einen sprunghaften Anstieg von 1 % infizierter Milchviehherden im Jahre 1951 auf 17 % im Jahre 1958.

LUOTO (1960) vertritt die Auffassung, daß die Infektion sich in den USA ständig ausbreite.

In Kanada kam McKIEL (1964) zu dem Ergebnis, daß die Infektion in 7 von 10 Distrikten vorkommt, mit einer Konzentration im Raume Quebec. Dort wurden von 1.600 Herden 40 % und von 28.000 Kühen 9 % positiv befunden.

b) Unter Menschen

Es kann ganz allgemein als feststehende Tatsache angesehen werden, daß die starken Bewegungen unter Menschen und Tieren in der Kriegs- und Nachkriegszeit sich begünstigend auf die Verbreitung der Infektion unter der Bevölkerung ausgewirkt hat.

In Westdeutschland ereigneten sich Q-Fieber-Epi- und -Endemien erstmals im Winter 1947/48 im süddeutschen Raum (Baden, Württemberg, Bayern) und führten von November 1947 bis Mai 1948 zu 2.000 bestätigten Krankheitsfällen (zit. nach BABU-DIERI, 1959). Nach TRÜB, BOESE und POSCH (1960) wurden von 1948 bis 1950 3.000 Erkrankungen und 20 Todesfälle amtlich registriert. Der erste deutsche Seuchengang 1948 bis 1950 betraf vorzugsweise ländliche Gemeinden mit Rinder-, Schaf- und Ziegenhaltung in Württemberg und Baden (SCHELLNER, 1953; KÜHN und GERICKE, 1948; HENI und GERMER, 1948; BIELING, 1948; HERZBERG, 1950 u.a.). Hierbei erkrankten in einem Ort in Württemberg 30 % von 4.000 Einwohnern, einem zweiten 20 % von 1.450 und in einem dritten 46 % von 702. In badischen Dörfern wurden Epidemien mit 120 und 100 Erkrankten im Verlauf mit Q-Fieber-Infektionen bei Rindern (HENGEL, KAUSCHE und SHERIS, 1950) und mit über 200 menschlichen Erkrankungen im Zusammenhang mit Wanderschafherden (SCHUBOTHE, BOCK und WIESMANN, 1951) beobachtet.

Auch unter dem Personal von Schlachthöfen waren Q-Fieber-Ausbrüche zu beobachten, und zwar in Stuttgart (LIEBERMEISTER, 1950), in Esslingen (MAYER, 1949) und in Straßburg (SCHUH, 1948). Über weitere Endemien berichten SCHELLNER (1953), SCHEU (1951) und TRÜB und Mitarbeiter (1960). Nach TEUFEL (1968) sind auch heute noch Schlachthofepidemien im süddeutschen Raum keineswegs selten, werden aber häufig nicht als solche erkannt.

Für die Q-Fieber-Infektion des Menschen sind in unserem Gebiet als Hauptinfektionsquellen vor allem Rinder und Schafe, in südlichen Gebieten auch die Ziegen verantwortlich. Selbst ein nur kurzer Kontakt mit Erregerausscheidern, deren Produkten oder sonstigen Vehikeln kann beim Menschen zur Infektion führen. So hat z. B. eine durch einen Ort ziehende Schafherde in Franken und in der Eifel die Erkrankung zahlreicher Personen verursacht (FEJA, 1970; TERHAAG, 1953). Folgeschwerer in ihren Auswirkungen war eine Q-Fieber-Epidemie am Niederrhein im Jahre 1960. Nach amtlichen Meldungen betraf die Zahl der Erkrankungen 518 Personen mit drei Todesfällen

(BOESE und Mitarbeiter, 1960); vermutlich weit mehr, nämlich 800 bis 1.000 waren erkrankt, kamen aber nicht zur amtlichen Meldung. Die Infektionsquelle dieser Epidemie kann nur auf eine Kuh zurückgeführt werden, die während einer Zuchtviehauktion in Krefeld verkalbte und dabei die Erreger massenhaft ausschied.

Weithin bekannt geworden ist auch eine Q-Fieberepidemie im Jahre 1964 an der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität München. Dort kam es zu 249 gemeldeten Erkrankungs-fällen. Als Infektionsquelle wird ein Schaf angenommen, das während einer klinischen Demonstration vorgeführt wurde und kurz zuvor gelammt hatte (SCHLIESSER, 1968).

Neben epidemieartigen Erkrankungen wird aber immer wieder auch über Einzel- und Gruppenerkrankungen berichtet, die sporadisch über das ganze Bundesgebiet verteilt auftreten (SIEGERT und Mitarbeiter, 1951; NOLDEN, 1954; SCHMID, 1955; TEUFEL, 1968 usw.) und bis heute immer wieder beobachtet werden können.

Der Tatsache, daß die Widerstandsfähigkeit der Erreger gegen physikalische und chemische Einflüsse außerordentlich hoch ist, kommt dabei besondere Bedeutung zu. Nach KULAGIN, SOKOLOVA und FEDOROVA (1956) überlebt C.b. in reinem Leitungswasser rund 160 Tage. PAUTOV (1961) berichtete von einer nur 10 - 100fachen Verminderung des infektiösen Titors einer hochkonzentrierten Rickettsien-Eisuspension von 10^9 - 10^{11} ID 50/ml auf Baumwolle, Wolle, Metall, Korn und im feuchten Boden nach 3 bis 6 Monaten. Aber auch unter extrem trockenen Umweltbedingungen hält sich der Erreger lange Zeit infektiösfähig. So überlebten die Erreger in getrockneten Zecken über 10 Jahre (SHMAJEWA und Mitarbeiter, 1970), im getrockneten Zeckenkot über 586 Tage (PHILIP, 1948), im getrockneten Meer-schweinchenblut 180, im getrockneten Urin 49 Tage (PARKER und Mitarbeiter, 1949) und in getrockneter Milch über 30 Tage (BABUDIERY und MOSCOVICI, 1950). ABINANTI (1959) berichtet, daß infizierter Schafkot und Schafplazenten auch nach 1 1/2-monatiger intensiver Sonnenbestrahlung noch als ursächlich für Neuausbrüche in einer importierten Schafherde angesehen werden mußten.

2. Übertragungswege auf Menschen

Die Q-Fieber-Infektion bei Tieren verläuft in der Regel inapparent und verursacht dadurch der Landwirtschaft keine wirtschaftlichen Schäden. Die Bedeutung der Infektion liegt vielmehr in ihrer Auswirkung auf den Menschen. Q-Fieber ist eine Zoonose, die von Tieren auf den Menschen, gelegentlich auch von Mensch zu Mensch übertragen wird und dort allerdings zu erheblichen Erkrankungen führen kann.

Als Übertragungswege sind vor allem anzusehen

- a. die Zeckenübertragung
- b. die aerogene Infektion
- c. der perorale Infektionsweg.

a) Die Übertragung durch Zecken gilt in erster Linie für Tierpopulationen, weniger für Menschen. Sie kann durch den Biß, über Speichel und über den Kot erfolgen (REHACEK und BREZINA, 1968). Wie bereits beschrieben, können im Zeckenkot recht erhebliche Erregermengen enthalten sein. In zeckenreichen Gegenden hat sich oftmals ein Zecken-Nager-Kreislauf ausgebildet, der eine Tilgung der Infektion unmöglich erscheinen läßt; die Infektion ist bodenständig geworden (BERGE, 1969).

b) Der aerogene Infektionsweg; Möglichkeiten und Voraussetzungen

Für die Ansteckung des Menschen steht der aerogene Infektionsweg im Vordergrund. Nach DERRICK (1961) sollen auf ihn 90 bis 95 % aller Ansteckungen zurückzuführen sein. Durch die Luft, in Staub oder in feinst verteilten Flüssigkeitströpfchen (Aerosole) gelangen die Erreger über die Atemwege in die Lungen. Über den Respirationstrakt als primärem Infektionsherd kommt es zur Generalisation der Erreger auf dem Blutwege. Nach MOHR (1965) verläuft die bei Q-Fieber zu findende hoch-

fieberhafte, atypische Pneumonie in Form peribronchitischer, interstitieller Infiltrate ab. Es kommt zu ausgedehnter Verdichtung des interlobulären Gewebes mit Oedemen und zelliger Infiltration dieses Gebietes mit vorwiegend monozytären und lymphozytären Zellen. An anderen Organen als der Lunge werden selten Veränderungen festgestellt.

Geburtsvorgang

Besonders gefährdet sind vor allem Personen, die direkten Kontakt mit infizierten Tieren haben. Als Ansteckungsquelle entscheidend ist dabei der Geburtsvorgang bei infizierten Kühen und Schafen, da in der Plazenta, in den Lochialflüssen und zu dieser Zeit auch in Harn und Kot große Mengen des Erregers vorhanden sein und über Wochen ausgeschieden werden können. Erregernachweise in Nachgeburten und Geburtsflüssigkeiten wurden von verschiedensten Autoren geführt, so u.a. von PARKER und Mitarbeiter (1949), LUOTO und HUEBNER (1950), SCHAAF (1962), BECHT und HESS (1964) bei Rindern, von LENNETTE und Mitarbeiter (1949), ABINANTI und Mitarbeiter (1953), MARMION und WATSON (1961) bei Schafen, von KILCHSPERGER und WIESMANN (1949), POPOVICI (1961) bei Ziegen. Nicht unerwähnt bleiben darf auch die Isolierung von C.b. aus Plazenten von Frauen, die sich während der Schwangerschaft infizierten (SYROCEK und Mitarbeiter, 1958; ABINANTI, 1959; WAGSTAFF und Mitarbeiter, 1965).

Quantitative Untersuchungen wurden von HUEBNER und BELL (1951) sowie von WELSH und Mitarbeiter (1951) durchgeführt. Diese Autoren fanden in 1 g infizierter Plazenta bis zu 10^8 bzw. 10^9 Infektionseinheiten für Meerschweinchen. SCHAAAL (1971) fand im Fruchtwasser tragender Kühe den Erreger in 11 von 25 Fällen mit Werten von 10^1 bis 10^7 /ml. Nach den Berechnungen von DERRICK (1953) enthält eine 4 kg schwere infizierte Eihaut einer Kuh genügend Coxiellen, um ein 100 acre ($1 \text{ acre} = 4.050 \text{ qm}$) großes Feld so zu infizieren, daß sich je mm^2 ein Meerschweinchen infizieren könnte.

Solche Berechnungen sind sicherlich sehr illustrativ, wenngleich sie aber auch nicht verallgemeinert werden dürfen. Zumindest die Untersuchungen von SCHAAL (1971) aus unserem Gebiet zeigen, daß längst nicht jede infizierte Kuh solche maximalen Erregermengen ausscheidet. Wäre dies regelmäßig der Fall, müßte die Infektion weit häufiger unter der ländlichen Bevölkerung anzutreffen sein.

Mit dem Abgang der Lochialflüssigkeit gelangen die Erreger in die Außenwelt und können nun über Tröpfcheninfektionen direkt auf Menschen übergehen. Explosionsartige Krankheitsausbrüche unter der Bevölkerung stehen vorwiegend mit tierischen Geburtsvorgängen in Zusammenhang. Die bereits erwähnte Q-Fieberepidemie am Niederrhein wurde durch eine uterusinfizierte Kuh während einer Zuchtviehauktion ausgelöst und die Münchener Epidemie unter veterinärmedizinischen Studenten erfolgte mit hoher Wahrscheinlichkeit durch ein Schaf mit Nachgeburtsverhaltung. Auch SCHELLNER (1963), SCHEU (1951) und WEISE (1971) beschreiben kleinere Endemien unter Familienangehörigen und Arbeitern landwirtschaftlicher Betriebe durch die Hilfeleistung beim Abort oder Kalben q-fieberpositiver Kühe und dem Halten von Schafen.

Staubübertragung

Die Gefährdung weiterer Bevölkerungskreise durch die Inhalation erregerhaltigen Staubes ist möglich. Unbelebte Medien dienen dabei als Überträger. Im Haarkleid, in der Streu und auf Geräten trocknen die Erreger ein und können aufgrund ihrer hohen Resistenz im getrockneten Zustand durch Staub weiterverbreitet werden. Gerade diese Staubinfection ist es, die für menschliche Infektionen in landwirtschaftlichen Veredelungs- und Verwertungsindustrien verantwortlich zu machen ist. So sind Infektionen unter Arbeitern in Leder- und Wollfabriken bekannt geworden (MONACI, 1951; WEGENER, 1957) und auch Erregerübertragungen durch infiziertes Stroh, durch von Tieren stammendes Pack- und Polstermaterial und Schafwolle wurden beschrieben.

SCHLIESSER (1968) weist auf die Übertragungsmöglichkeit durch Kleidung, BABUDIERY (1959) durch Schuhe hin. Von verschiedenen Autoren wird die jahreszeitliche Häufung menschlicher Erkrankungen während der Hauptlammzeit in den Monaten März bis Mai beschrieben (MARMION und STOKER, 1958; BECK und Mitarbeiter, 1961). Eine Bedeutung kommt dabei Wanderschafherden zu, die Infektionsherde längs ihrer Wanderstrecke setzen (WEISE, 1971). Aus auf den Erdboden abgesetzten Geburts- und Nachgeburtsresiduen können die Erreger an Staubpartikel getrocknet weitergetragen werden. BADELLI (1950), BELL, BECK und HUEBNER (1950) und MONACI (1951) beschreiben Erkrankungsfälle bei Personen, die unmittelbar an Wegen wohnten, auf welchen infizierte Tiere zur Weide getrieben wurden. Auch die ersten Erkrankungen in Nordwestdeutschland, in der Eifel, traten während der Lammzeit 1951 auf und wurden auf Wanderschafherden zurückgeführt (WEGENER, 1957).

Die Übertragung des Q-Fiebers durch erregerhaltigen Staub über weite Strecken beschreibt YOUNG (1948). In Artesia (Kalifornien) wurden jährlich nach dem "Santa Ana"-Windsturm häufig fiebrige Erkrankungen beobachtet, die als Q-Fieber erkannt wurden. Eine ähnliche Endemie beschreibt BABUDIERY und SUZZI VALLI (1951) aus der Republik San Marino. Als Zeitpunkt für die Infektion ließ sich ein besonders windiger Tag während einer extremen Trockenperiode ermitteln. Regenfälle, die wenige Tage später eintraten, stoppten die Infektionen, da sie die Staubbildung verhinderten. Für die Wehrmedizin ist von Bedeutung, daß Staubinfektionen von Q-Fieber beobachtet wurden, wenn militärische Einheiten in Scheunen und Ställen kampierten und auf Stroh, Heu und dem Erdboden schliefen. Gegenüber anderweitig untergebrachten Soldaten traten bei diesen Einheiten epidemieartige Erkrankungen bis zu 40 % der Truppenstärke auf (BABUDIERY, 1959).

Molkereibetriebe

Aerogene Erregerübertragungen durch Milch aus milchverarbeitenden Betrieben, die offenbar vorwiegend nur zur stummen Infektion führen, werden aus den USA beschrieben. In der Nähe von Molkereien und anderen milchwirtschaftlichen Betrieben wurden gehäuft Q-Fieber-Infektionen unter der Wohnbevölkerung beobachtet, die nur durch die Inhalation erregerhaltigen Staubes erklärbar sind. Staub kann unter günstigen Windverhältnissen weit getragen werden. So weist ABINANTI (1959) darauf hin, daß das Wohnen in der Nähe von milchverarbeitenden Betrieben zur Ausbreitung der Infektion unter der Bevölkerung beitragen kann. HUEBNER und BELL (1951) fanden bei ihren Q-Fieberstudien in Südkalifornien, daß bei größeren Personenuntersuchungen 6,9 % der Anwohner im Umkreis einer 3/4 Meile von Molkereien q-fieberpositiv reagierten, während nur 1,3 % der Untersuchten Q-Fiebertiter aufwiesen, wenn sie außerhalb dieser Zone wohnten. BECK und Mitarbeiter (1949) untersuchten die Ursachen von 300 menschlichen Erkrankungsfällen; sie stellten 3 Infektionshypothesen auf, in die sie 78 % der Fälle einordnen konnten. In 38 % der Infektionen ermittelten sie direkt in Molkereien oder Lebensmittelbetrieben arbeitende Personen; zu 45 % wohnten die Betroffenen nur in der Nähe von Molkereien und Lebensmittelbetrieben; in 32 % der Fälle war der Verbrauch roher Milch im Haushalt für die Infektion verantwortlich zu machen.

Die Aerosolinfection innerhalb des Molkereibetriebs selbst spielt also ebenfalls eine beachtliche Rolle. Unter 10.000 untersuchten Personen fanden HUEBNER und BELL (1951) 23 % positive Q-Fiebertiter bei Molkereiarbeitern, dagegen nur 1,4 % bei einer tierischen Einflüssen nicht ausgesetzten Kontrollgruppe von Flugzeugmonteuren.

Schlachthof-Infektionen

Ausgehend von der ersten Q-Fieber-Endemie am Schlachthof in Brisbane (Queensland), die zur Entdeckung des Erregers führte, zeigte sich immer wieder, daß gerade auch Schlachthöfe in einem erheblichen Ausmaß zur Entstehung größerer oder kleiner Gruppenerkrankungen oder auch zu spontanen Infektionen beitrugen. Somit kam schon sehr frühzeitig dem Schlachtvorgang und den Schlachtprodukten eine besondere Bedeutung für die Übertragung der Infektion auf den Menschen zu. Dies trug nicht zuletzt auch der Infektion die Bezeichnung "Schlachthof-Fieber" ein.

Schlachthofepidemien oder Einzel- und Gruppenerkrankungen unter Schlachthofarbeitern wurden u.a. beschrieben von TOPPING et al. (1947), LIEBERMEISTER (1950) in Stuttgart, SHEPARD (1948) in Chicago, MAYER (1949) in Esslingen, TRÜB et al. (1960) in Wuppertal, TEUFEL (1968) in Stuttgart, WEISE (1971) in Hamburg. Die Dunkelziffer der Q-Fieberinfektionen und damit auch die Zahl der Schlachthoferkrankungen ist sicher trotz amtlicher Meldepflicht sehr hoch, da der spezifische Charakter der Erkrankung meist nicht erkannt wird und die klinischen Erscheinungen sehr häufig als grippale Infekte gedeutet werden. Die Ursache der Schlachthofausbrüche muß wiederum in Tröpfchen- oder Aerosolübertragungen bei der Schlachtung tragender oder nach der Geburt stehender Kühe und Schafe gesehen werden.

Aerosol- und Tröpfchenbildung werden bei der Schlachtung gefördert. ABINANTI (1959) weist darauf hin, daß in diesen Übertragungsmedien Infektionsdosen von 10.000 pro Milliliter enthalten seien.

SCHAAL (1972) sieht im Schlachtbetrieb außer dem Uterus auch das Euter als Infektionsquelle an. Werden Uterus und Euter beim infizierten Tier beim Ausschlachtvorgang aber auch entsprechend den geltenden fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen angeschnitten, so fließen Sekrete mit ggf. hohen Erregermengen aus und beschmutzen Felle, Schlachtgeräte, das Fleisch und die verwertbaren Schlachtorgane ebenso wie den Schlacht-

platz und seine Umgebung sowie die Kleidung der Fleischer. Durch die Verunreinigung der Nebenprodukte wird ein weiterer Personenkreis gefährdet, der mit der Be- und Verarbeitung dieser Schlachtabfälle befaßt ist, wie z. B. Arbeiter in der Haar-, Woll-, Teppich- und Häuteindustrie.

Das Absprühen des mit Rickettsien verunreinigten Schlachtplatzes mit scharfem Wasserstrahl fördert die Tröpfchen- und Aerosolbildung in den Schlachthallen.

Zur Verhinderung von Schlachthofinfektionen sieht daher SCHAAL (1972) einen Weg über eine bessere Hygiene des Schlachtplatzes und durch das Verbot der Eröffnung und des Anschneidens der Gebärmutter am Schlachtplatz und während des Schlachtvorganges. Auch beim Euter sollte das Ausfließen oft großer Milchmengen verhindert werden, indem Euter samt Euterhaut und Zitzen in nicht angeschnittenem Zustand am Schlachtplatz von der Bauchdecke des Schlachttieres getrennt werden. Durch die Änderung der Ausschlachtmethoden kann das Ausfließen von Milch und Uterussekreten verhindert werden, die Verunreinigung des Schlachtplatzes und Schlachtraumes unterbleibt. Tröpfcheninfektionen werden die Grundlagen entzogen. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Vorschläge verweist der Autor auf die unter seiner Aufsicht durchgeführten zahlreichen Schlachtungen selbst hochinfizierter Kühe, bei denen es unter dem Schlachtpersonal in keinem Fall zu Q-Fieberinfektionen gekommen ist.

Statistik nach dem Bundesseuchengesetz

In seinen Erhebungen über die Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen aufgrund einer Analyse von 230 nach dem Bundesseuchengesetz gemeldeter Erkrankungsfälle in der BRD in den Jahren 1967 bis 1969 kommt WEISE (1971) zu dem Ergebnis, daß die überwiegende Mehrzahl der Infektionen sich in jenen Gebieten Süddeutschlands ereigneten, die seit längerer Zeit als q-fiebergefährdet galten. Am häufigsten wurde als Infektionsquelle das Schaf nachgewiesen, wobei der Wanderschäfferei eine bedeutende Rolle zugewiesen wird. Die erheb-

liche Widerstandsfähigkeit des Erregers gegen Eintrocknung lassen eine Verunreinigung der Tierfelle sowie von Gegenständen und die aerogene Verbreitung mit Staub zu. Auch in Fällen, in denen die Betroffenen keinen Tierkontakt hatten, lasse sich eine unbemerkte Inhalation von infektiösem Staub nicht ausschließen. Epidemiologie und Klinik deuteten auf die aerogene Infektion als den häufigsten Übertragungsweg hin.

c) Perorale Infektion, Möglichkeiten und Voraussetzung

Nach aller Erfahrung besteht kein Zweifel, daß der orale Infektionsweg gegenüber der aerogenen Infektion von untergeordneter Bedeutung ist. Aus Versuchen von BABUDIERI und MOSCOVICI (1953) geht hervor, daß eine Infektion nur dann zum Haften kommt, wenn die aufgenommene Erregermenge groß und die Virulenz der Stämme hoch ist. REHACZEK und BREZINA (1968) infizierten Mäuse oral mit einer erregerhaltigen Flüssigkeit von 10^7 EID₅₀ je 0,2 ml und mit kontaminierten Fleischröllchen. Nach drei Wochen wiesen die meisten Versuchstiere positive Blutwerte auf. Auch eine praktische Erfahrung bei einem Schäferhund zeigt, daß die orale Infektion möglich ist. ANTONETTI (1952) beschreibt dies, wobei der Hund eine erregerhaltige Plazenta vom Schaf fraß.

Milch und Milchprodukte

Nach Auffassung der WHO (1967) kommen für die doch seltene orale Übertragung infizierte Lebensmittel wie Milch, Milchprodukte und Fleisch in Betracht. In all diesen Nahrungsmitteln werden die für eine experimentelle Infektion erforderlichen hohen Erregerkonzentrationen kaum gefunden werden können. Dies versuchten FONSECA und Mitarbeiter (1949) zu beweisen, indem sie 11 freiwilligen Personen erregerhaltige Flüssigkeiten verabreichten, ohne daß es zu Erkrankungen kam.

Auch HUEBNER und SHEPARD und ihren Mitarbeitern (1948) sowie WINN und ELSON (1952) gelang es nicht, eine Infektion bei über 100 Kälbern von blutnegativen Müttern durch Verabreichung erregerhaltiger Milch über mehrere Monate zu erzeugen. Demgegenüber hatten Kälber positiver Mütter auch positive Blutwerte, wenn sie nicht am Euter saugten, sondern aus dem Eimer getränkt wurden. Letzteres spricht für die Übertragung maternalen Antikörper ohne Übergang des Erregers auf das Jungtier. Hierauf hat auch SCHAAL (1965) hingewiesen.

Es ergibt sich damit zunächst die Frage nach der Menge der in Lebensmittel, insbesondere in der Milch enthaltenen Coxiellen. Untersuchungen hierüber wurden im Jahre 1951 von HUEBNER und BELL und im Jahre 1969 von SCHAAL durchgeführt. Während HUEBNER und BELL (1951) im allgemeinen Erregergehalte von 10^2 bis 10^3 Infektionseinheiten für Meerschweinchen je ml Milch feststellten, fand SCHAAL (1969) in seinen neueren Untersuchungen unter 20 austitrierten Proben von Kannenmilch-, 4/4- und Einzelgemelken in 11 Fällen Werte von 10^1 bis 10^3 Infektionseinheiten und in 9 Fällen solche von 10^4 bis 10^5 . In einer Probe Kannenmischmilch betrug trotz des Verdünnungsverhältnisses der Erregergehalt immer noch 10^5 Infektionseinheiten / ml.

Die Rickettsienmengen in der Milch sind nach diesen Ergebnissen nicht nur recht beachtlich hoch, die Erregerausscheidung erfolgt bei infizierten Kühen auch langwährend. Im allgemeinen beginnt die Erregerausscheidung über das Euter mit der Geburt. Nach ABINANTI (1959) werden die Erreger durch die Geburt aktiviert. GRIST (1959) beschreibt eine Ausscheidungsdauer von 31 bzw. 32 Monaten und SCHAAF (1961) eine solche von 4 1/2 bis 5 1/2 Monaten. BECHT und HESS (1964) konnten bei 2 Tieren mindestens 24 Monate lang kontinuierlich oder intermittierend eine Coxiellenausscheidung über das Euter beobachten. Auch LUOTO (1959) sah eine permanente Ausscheidung über zwei Jahre. Zu einem Selbsterlöschen der Infektion und damit auch der Erregerausscheidung über das Euter kann es zwar kommen; dies ist aber keinesfalls häufig oder gar die Regel. Gegenüber den Verhältnissen beim Rind soll nach ABINANTI (1959) bei Schaf und Ziege die Erregerausscheidung nur kurz nach der Geburt erfolgen.

Die Literatur weist Fälle auf, nach denen besonders der Genuß roher Milch zu klinisch manifesten Erkrankungen führte. BECK und Mitarbeiter (1949) beobachteten das Auftreten von undulierendem Fieber zwischen 38° und 40°C, eine relative Brady-cardie, Pneumonien und in schweren Fällen stechende Brustschmerzen. Nach einer Studie von BELL und Mitarbeiter (1950) bestätigten 48 % einer Personengruppe mit positiven Blutwerten, daß sie an schwach ausgeprägten klinischen Symptomen mit leichter Lungenentzündung und geringer Temperaturerhöhung litten.

MARMION und HARVEY (1956) berichten über 23 Erkrankungen in Kent zwischen 1948 und 1954, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Genuß infizierter Milch zurückzuführen sind. Rohmilch als einzig mögliche Infektionsquelle war auch bei einer Q-Fieber-Epidemie unter Gefangenen in Staffordshire die Erkrankungsursache (BROWN und Mitarbeiter, 1968). 24 Personen erkrankten dabei zum Teil recht schwer. BENSON et al. (1963) beschreiben serologische Analysen bei Gefängnisinsassen, die rohe, q-fieberinfizierte Milch verabreicht bekamen. Von 120 Personen traten bei 35 % positive KBR-Titer auf; bei 12 Personen erfolgte ein deutlicher Antikörper-Anstieg während der Versuchsdauer. In Kontrollgruppen, die nur pasteurisierte Milch verabreicht bekamen, waren 8,9 % bzw. 4 % positiver Blutwerte festzustellen. Klinische Erscheinungen traten in keiner der Versuchs- und Kontrollgruppen auf.

KAUFMANN und Mitarbeiter (1957) berichten über eine Anstalts-epidemie. Unter 320 Fällen zeigten 220 Personen typische Krankheiterscheinungen, während 100 Personen sich nur latent infizierten. Als Infektionsquelle wurde die Milch der Anstaltskühe ermittelt. Die Hauptepidemie unter den Insassen lief über 5 Monate; nach einem Intervall von weiteren 5 Monaten erfolgte eine zweite Infektionswelle.

Beobachtungen unter Insassen von Anstalten und Gefängnissen sind besonders beweisend, da die einzelnen Umstände genau registriert werden und die Personen keine eigene Aktionsfähigkeit entwickeln können; ihr Lebensablauf unterliegt vielmehr einer ständigen Kontrolle.

Auch Milchprodukte aus infizierter Milch können Infektionsquellen darstellen. BECK und Mitarbeiter (1949) beschreiben einen Patienten, der Eiscrème aus unpasteurisierter Ziegenmilch hergestellt und gegessen hatte. Im übrigen gilt für Milchprodukte, daß Rickettsien in säuernder Milch innerhalb von 24 Stunden zugrunde gehen (COMBIESCO, 1957). In Butter sind sie nach LERCHE (1965) und JELLISON und Mitarbeiter (1948) bis zu 41 Tagen nachweisbar. In Weichkäse bleibt der Erreger über Wochen infektiösfähig (SIPKA, 1959), bei Hartkäse erfolgt ein Absterben vor der Konsumreife (KAESTLI, 1965).

Für die Möglichkeit oraler Infektionen bietet die Milch von allen tierischen Nahrungsmitteln die besten Voraussetzungen; dies um so mehr, wenn die Milch roh genossen wird. Vorzugsmilchbetriebe werfen damit besondere Probleme auf, zumal sie nicht selten q-fieber-infiziert sind (SCHAAF, 1961; BECHT und HESS, 1964; SCHAAAL, 1972). Wird davon ausgegangen, daß der Verbraucher von Vorzugsmilch eine besonders hohe Qualität erwartet und eine solche hochwertige Milch häufig von Kranken und Kindern getrunken wird, also von Bevölkerungsteilen mit herabgesetzter Widerstandskraft, so erscheint eine amtliche Kontrolle auf Q-Fieberfreiheit dieser Bestände eine zwingende Notwendigkeit (REUSSE, 1960).

Zu der Frage nach der potentiellen Gefährdung des Menschen durch eine orale Infektion mit q-fieber-infizierter Milch schreibt ABINANTI (1959):

"In einem Land wie in den Vereinigten Staaten, mit einer starken milchtrinkenden Bevölkerung, stellt die Milch eine der besten Quellen für die menschliche Rickettsien-Infektion dar."

In England und den USA wurden daher systematische Untersuchungen unter größeren Bevölkerungsteilen durchgeführt. Unabhängig von den relativ wenigen bekannt gewordenen und gesicherten Q-Fieber-Infektionen mit klinisch manifestem Krankheitsbild durch Rohmilchgenuss, sollten darüber hinaus eindeutige Aussagen über die sanitäre Bedeutung des Konsums q-fie-

berhaltiger Milch gewonnen werden. Die Studien von HUEBNER und BELL (1951) in Südkalifornien und von MARMION und STOKER (1948) in England zeigen eindeutig höhere Infektionsziffern unter Rohmilchtrinkern als unter den Konsumenten von pasteurisierter Trinkmilch. Nach HUEBNER und BELL reagierten nämlich unter 1.701 Rohmilchkonsumenten 10,1 %, unter 6.862 Konsumenten pasteurisierter Milch dagegen nur 4,2 % mit Antikörpern im Blut. MARMION und STOKER schätzen, daß es etwa unter 35 durch Rohmilch infizierten Personen zu einer klinisch manifesten Infektion kommt.

BERGE (1959) zweifelt nicht daran, daß der Konsum roher oder unzulänglich pasteurisierter Milch von q-fieber-infizierten Kühen bei Menschen zu stummen Infektionen führen kann; er hält jedoch demgegenüber das Auftreten klinisch manifester Erkrankungen für belanglos. Er verweist dabei auf Arbeiten von BEKTEMIROV et al. (1957), nach denen in Rußland auf der Halbinsel Krim fast die Hälfte der ländlichen Bevölkerung und ungefähr 60 % der Rohmilchtrinker Antikörper gegen Q-Fieber im Blut aufweisen; klinisch apparente Erkrankungen aber nur ganz selten angetroffen werden.

In Südwales waren nach EVANS (1957) nur 0,6 % von 2.500 nicht-bakteriellen Pneumoniefällen auf eine Q-Fieber-Infektion zurückzuführen, obwohl 4 % aller untersuchten Personen Antikörpertiter aufwiesen und nahezu jede 20. Einzelmilchprobe und 40 % aller Sammelmilchproben lebende Rickettsien enthielten.

Wenn LERCHE (1965) davon ausgeht, daß 30 % der beobachteten menschlichen Infektionsfälle auf Konsumenten von Rohmilch und rohen Milchprodukten und damit also auf eine orale Infektion zurückgingen, während 70 % durch direkten Kontakt mit Tieren und tierischen Produkten und damit durch aerogene Übertragungen entstünden, so dürften diese Werte sicher zu hoch gegriffen sein. WEISE (1971) zieht aus seinen Erhebungen den Schluß, daß überwiegend Männer und Frauen im Erwerbsalter mit besonderer Bevorzugung von Berufen mit direktem oder indirektem Tierkontakt erkrankten. Dies beweise zwar nicht

mit letzter Sicherheit, mache es aber doch sehr wahrscheinlich, daß der Milchgenuß als Quelle für manifeste Q-Fiebererkrankungen in dem untersuchten Patientengut keine nennenswerte Rolle gespielt habe. Infolge der Eigenart der Erhebungen könne allerdings nichts über die Bedeutung des Milchgenusses für latente Q-Fieber-Infektionen des Menschen ausgesagt werden.

Letzterem ist in vollem Maße beizupflichten; über die Gefährdung durch Rohmilchgenuß kann WEISE kaum Aussagen treffen, da der Rohmilchkonsum im Bundesgebiet durch den allgemeinen Pasteurisierungszwang der Trinkmilch verschwindend gering ist und in einer Statistik der Gesamtbevölkerung kaum in Erscheinung treten dürfte.

Die im Bundesgebiet amtlich vorgeschriebenen Pasteurisierungsverfahren für Trinkmilch, nämlich die Dauererhitzung von 62 - 65°C über 30 Minuten, die Hocherhitzung auf mindestens 85°C und auch die Kurzzeiterhitzung von 71 bis 74°C über 30 bis 40 Sekunden reichen aus, Q-Fieber-Erreger abzutöten. KAESTLI (1965) sieht als Kriterium hierfür die Zerstörung der Phosphatase und damit den negativen Ausfall der Phosphataseprobe an.

SCHAAF (1962) und SCHAAL (1972) konnten in umfangreichen Überprüfungen zwar etwa 1 % der Rohmilchproben als rickettsienhaltig ansprechen, sie fanden jedoch in jahrelangen Untersuchungen niemals *Coxiella burnetii* in pasteurisierter Trinkmilch. Als häufigstes Erhitzungsverfahren kam dabei die Kurzzeiterhitzung im Temperaturbereich von 74°C zur Anwendung.

Wenn die WHO (1967) die Auffassung vertritt, daß durch gängige Pasteurisierungsmaßnahmen ein Überleben von Coxiellen nicht ausgeschlossen werden könne, so ist darauf hinzuweisen, daß im amerikanischen Einflußbereich z. B. bei der Kurzzeiterhitzung die Hitzeeinwirkungsdauer 2 bis 3-mal geringer und der Temperaturbereich um 3°C niedriger als bei den deutschen gesetzlich vorgeschriebenen Verfahren liegt (HUEBNER et al. 1949; ENRIGHT et al. 1957; LENNETTE et al. 1952; SCHAAL, 1972).

Voraussetzung für derartige Aussagen ist natürlich, daß von völlig gleichartigen Erhitzungsverfahren ausgegangen wird.

Außer Zweifel ist der Pasteurisierungseffekt auch abhängig vom Erregergehalt der infizierten Milch. Nach MARMION et al. (1951) reichte bei natürlich infizierter Milch eine Temperatur von $68,5^{\circ}\text{C}$ während 15 Sekunden Einwirkungszeit zur sicheren Erregerabtötung aus, während bei künstlich mit 10^5 Infektionseinheiten infizierter Milch $71,7^{\circ}\text{C}$ während 15 Sekunden erforderlich waren.

Fleisch und Fleischerzeugnisse

TRUNKAT (1961) ging experimentell der Übertragung des Q-Fiebers durch Fleisch und Fleischprodukte nach, indem er Schweine und Schafe künstlich infizierte. Der Besiedlung einzelner Organsysteme geht eine Ausbreitung der Erreger vom primären Infektionsherd aus auf dem Blutwege voran (Rickettsiaemie). Allenfalls in diesem Stadium können die Tiere unterschwellige und meist zu übersehende klinische Symptome zeigen, während im weiteren Verlauf der Pathogenese beim Tier gerade keine Krankheitserscheinungen festgestellt werden können. Im Stadium der Rickettsiaemie finden sich die Coxiellen über den ganzen Organismus verteilt auch in den Organen, die im Rahmen der Fleischschau als volltauglich für den menschlichen Genuß freigegeben werden. Nach Untersuchungen von SCHAAAL (1965, 1969) finden sich bei akut verseuchten Tieren *Coxiella burnetii* häufig im Uterus. Im chronischen Stadium der Infektion muß als Prädispositionsstelle für die Lokalisation der Erreger im tierischen Organismus das Euter und seine funktionellen Lymphknoten angesehen werden. In rund 84 % der untersuchten Euter oder Euterlymphknoten fanden sich die Erreger (SCHAAAL 1969). Weniger, aber trotzdem noch beachtlich häufig, waren Körperlymphknoten, die großen Körperparenchyme (Niere, Milz und Leber) sowie die Muskulatur, also das Fleisch, erregertauglich. Bei der großen Verbreitung der Erreger im infizierten Tierkörper müssen praktisch alle Fleischteile als infektiös angesehen werden.

Da Fleischteile flüssigkeitsreiche Medien darstellen, können sie im infizierten Zustand bei der Zerlegung und Aufarbeitung als Ausgangspunkt einer Tröpfcheninfektion wirken. CAPORALE (1951) berichtet von einer Q-Fieber-Endemie unter 12 Familien, die infiziertes Fleisch beim selben Metzger gekauft hatten. Bei der Frage der Gefährdung des Konsumenten durch den Genuß infizierten Fleisches kommt der oralen Infektion im allgemeinen sicher geringe Bedeutung zu. Dies hängt aber letztlich von der im Fleisch enthaltenen Erregermenge ab, die je nach dem Infektionsstatus des Tieres - z. B. während einer Rickettsiaemie - erheblichen Schwankungen unterliegen kann. ECKERSKORN (1965) und TOPPING und Mitarbeiter (1949) weisen daher ggf. nicht zu Unrecht auf die orale Übertragungsmöglichkeit durch Fleischgenuß hin. Im allgemeinen wird aber die alleinige Tatsache des Vorkommens lebender Rickettsien im frisch geschlachteten Fleisch nicht zwangsläufig eine ernstzunehmende Gefährdung des Konsumenten darstellen. Die in der Muskulatur vorhandenen Erregerverhältnisse dürften nicht ohne weiteres ausreichen, um zu einem Haften der Infektion auf dem Darmwege zu führen. Postmortal ist mit einer Vermehrung der Erreger nicht zu rechnen, da Rickettsien obligate Parasiten der lebenden Zelle darstellen. Vielmehr mag die Fleischreifung, wie auch weiterführende Bearbeitungsprozesse bei der Wurstherstellung und der küchenmäßigen Zubereitung, Einflüsse auf die Virulenz und den Erregergehalt im geschlachteten Gewebe auszuüben. Koch- und Brühvorgänge, die Kerntemperaturen von mindestens 70 bis 80°C zur Folge haben, müßten für eine Abtötung der Erreger ausreichen. Nach Untersuchungen von TRUNKAT (1961) waren infektionsfähige Rickettsien in gepökeltem Fleisch nicht mehr vorhanden.

Eier und Eiprodukte

Neben der Rolle, die die Produkte großer Haustiere auf dem Nahrungsmittelsektor spielen, ist lebensmittelhygienisch die Frage nach der oralen Übertragungsmöglichkeit von Rickettsien durch Eier nicht ganz unerheblich. Auch bei Vögeln ist gelegentlich mit einer Q-Fieber-Infektion zu rechnen. SOBESLAWSKY (1957) gelang es, bei experimentell infizierten Hühnern Rickettsien auch in deren Eiern nachzuweisen. Die erhebliche Hitzeresistenz des Erregers läßt u. U. eine Überlebenschance in halbgekochten Eiern und Eiwaren erwarten.

III. Eigene Untersuchungen

Versuche zur peroralen Übertragung von Coxiella burnetii durch natürlich infizierte Milch auf Versuchstiere

A. Material und Methodik

1. Material

Herkunft und Gewinnung rickettsienhaltiger Milch

Im Einzugsbereich des Staatlichen Veterinäruntersuchungsamtes in Arnsberg waren seuchenpolizeilich 2 Milchviehherden wegen Q-Fieberterseuchung gemäßregelt worden. Bei dem einen Bestand handelte es sich um einen Vorzugsmilchbetrieb, in dem sich unter 52 Milchkühen 43 Reagenten befanden. Von 30 dieser Kühe mit bekannten Bluttitern konnten 4/4-Gemelksproben in Mengen von 100 bis 200 ml entnommen und bei 18°C tiefgefroren aufbewahrt werden.

In der anderen Herde, die in indirektem Zusammenhang mit dem Vorzugsmilchbetrieb stand, befanden sich 10 Kühe mit positiven KBR-Titern. Von diesen Tieren konnten Gemelke aus jedem Euterviertel vor dem abendlichen Melken in einer Menge von 1.000 bis 2.000 ml gewonnen werden. Das Melken jedes Euterviertels erfolgte getrennt nach jeweils sorgfältiger Desinfektion der Hände mit 5%iger Lysoformin-Lösung. Nach guter Durchmischung des Gemelks wurde die Milch in 100 ml fassende Probeflaschen abgefüllt und bis zur Aufarbeitung im Tierversuch bei -18°C in der Tiefkühltruhe tiefgefroren gehalten.

Blutentnahme und Serumgewinnung

Zur Bestimmung der Infektionstiter erfolgte die Blutentnahme bei den Kühen mit einer Aderlaßkanüle aus der Vena jugularis. Bei Meerschweinchen erfolgte sie während der Versuchsdauer durch Herzpunktion. Bei Abschluß der Tierversuche wurde die Blutgewinnung durch Einschnitte in die Vena jugularis am be-

täubten Tier vorgenommen; die Tiere wurden durch völligen Blutentzug getötet.

Nach dem Absetzen des Blutkuchens bei Zimmertemperatur wurden die Blutröhrchen 5 Minuten bei 3.000 U/min zentrifugiert und anschließend das Serum vom Blutkuchen getrennt. Sofern das Serum nicht sofort serologisch aufgearbeitet werden konnte, erfolgte Tiefgefrierung.

Testbesteck für den Capillar-Agglutinations-Test nach Luoto (CAT)

Das Testbesteck für den Capillar-Agglutinationstest nach Luoto lieferte die Firma Veterinaria AG in Zürich. Es bestand aus Glaskapillaren und dem Rickettsien-Antigen. Beim Antigen handelte es sich um eine mit Hämatoxylin gefärbte Suspension von *Coxiella burnetii*; die Erreger waren im Dottersack bebrüteter Hühnereier gezüchtet worden. Das Antigen wurde in gebrauchsfertiger Lösung bezogen.

Testsubstanzen für die Komplementbindungs-Reaktion (KBR)

Als Komplement diente von den Behring-Werken in Marburg geliefertes, mit Kaliumsulfat, Borsäure und Magnesiumchlorid stabilisiertes Meerschweinchenserum. Vor jedem Versuch wurde in einer Komplementauswertung die Gebrauchsdosis ermittelt. Auch das Antigen wurde gebrauchsfertig von den Behring-Werken bezogen. Es handelte sich dabei um eine weitgehend gereinigte Rickettsien-Suspension in gepuffelter physiologischer Kochsalzlösung, die aus den Dottersäcken infizierter Hühnereier gewonnen wurde. Das Antigen wurde vor dem Gebrauch entsprechend der Anweisung der Herstellerfirma 1:10 verdünnt.

Als haemolytischer Ambozeptor diente das staatlich geprüfte, hammelblutkörperchenlösende Kaninchen-Antiserum der Behring-Werke, Marburg, mit einem Titer von 1:4.000. Als Gebrauchskonzentration wurde die Verdünnung 1:1.000 verwendet. Die Ge-

winnung von Hammelblutkörperchen erfolgte einmal wöchentlich aus dem steril entnommenen Jugularisblut eines institutseigenen Hammels. Das Blut wurde in einem sterilen, mit Glasperlen versehenen Erlenmeyer-Kolben aufgefangen und durch Schütteln defibriniert. Nach Abfiltrierung des Fibrins wurden die roten Blutkörperchen dreimal durch 5 Minuten dauerndes Zentrifugieren bei 3.000 U/min gewaschen. Nach der letzten Waschung wurde aus dem Blutkörperchen-Bodensatz eine 2%ige Erythrozytenaufschwemmung für das haemolytische System hergestellt.

Das haemolytische System selbst wurde einmal wöchentlich frisch bereitet und bestand aus gleichen Teilen der Gebrauchskonzentration des haemolytischen Ambozeptors (1:1.000) und der 2%igen Erythrozyten-Aufschwemmung. Beide Komponenten wurden getrennt hergestellt, zusammen gegossen und gut durchmischt. Das Gemisch wurde über 30 Minuten im Wasserbad bei 37°C sensibilisiert.

Versuchstiere

Als Versuchstiere zum indirekten Erregernachweis in Verbindung mit der KBR dienten überwiegend männliche Meerschweinchen im Gewicht um 250 g. Für die Fütterungsversuche wurden verschieden geschlechtliche Tiere im Gewicht von 300 bis 400 g verwendet. Die Meerschweinchen stammten von den verschiedensten Züchtern des Sauerlandes ohne einem besonderen Stamm oder einer Zuchtlinie anzugehören.

2. Methodik

Ausführung des Capillar-Agglutinations-Testes (CAT)

Zur orientierenden Untersuchung der Milch auf einen möglichen Rickettsiengehalt wurden die Milchproben über den CAT geprüft. Dabei wurde durch Kapillarwirkung zunächst etwa 1/3 der Glaskapillare mit dem Testantigen und anschließend die restlichen 2/3 mit der unverdünnten, kräftig geschüttelten

und auf Zimmertemperatur angewärmten Milch gefüllt. Es war darauf zu achten, daß sich in der Kapillare zwischen Antigen und Milch keine Luftblasen bildeten, die den Aufrahmprozeß behindern. Nach Füllung der Kapillare erfolgte deren Drehung um 180° ; die Antigenseite wurde mit Plastilin verschlossen und die Kapillare bei Zimmertemperatur aufgestellt. Das Ablesen der Reaktion kann erfolgen, sobald sich eine Rahmschicht abgesetzt hat. Hierzu ist etwa eine halbe Stunde erforderlich. Die endgültige Ablesung erfolgt nach 4 Stunden. Bei positiven Milchproben ist entweder die aufgestiegene Rahmschicht blau gefärbt oder es haben sich in der Kapillarsäule grobe, blauschwarze Agglomerate gebildet, die das Lumen verstopfen und dann ein Aufrahmen verhindern. Im negativen Fall bleibt die Kapillarsäule homogen gefärbt.

Bestimmungen des Rickettsiengehaltes der Milch über den Tierversuch in Verbindung mit der KBR

Von jeder Milchprobe wurden mit physiologischer Kochsalzlösung 6 Verdünnungsreihen in fallenden Zehnerpotenzen von 10^1 beginnend bis 10^6 hergestellt. Hierfür wurde eine Grundverdünnung 1:10 mit 9 ml physiologischer Kochsalzlösung und 1 ml durchmischter Milch gefertigt. In die weiteren 5 Röhrchen wurden jeweils 9 ml physiologischer Kochsalzlösung vorgelegt und beginnend mit dem ersten Röhrchen jeweils nach guter Durchmischung 1 ml Verdünnungsflüssigkeit mit Pipettenwechsel überpipettiert.

Die Verdünnungsflüssigkeit jeder Verdünnungsstufe wurde auf ein mit Ohrmarke gekennzeichnetes Meerschweinchen überimpft. Jeweils 0,5 ml der Flüssigkeit wurden in beide Hoden bis zu deren prallen Füllung injiziert. Weitere 3 bis 4 ml bekamen die Tiere zusätzlich subcutan verabreicht. Für jede Milchprobe wurden somit 6 Versuchstiere benötigt, entsprechend den 6 Verdünnungsstufen der Milchprobe.

Die Meerschweinchen wurden in Gruppen zu je 15 Tieren in Metallkäfigen gehalten. 28 Tage p. inj. wurde den Tieren Blut durch Herzpunktion entnommen. Der Einstich erfolgte nach vorheriger Palpation der Herzspitze an der linken Seite der Brustwand im Bereich des 5. und 6. Intercostalsegments. Von jedem Tier wurden 20 bis 25 Tropfen Herzblut aufgefangen und das Serum in der beschriebenen Weise abzentrifugiert. Nach sechswöchiger Dauer der Tierversuche wurden die Tiere schmerzlos getötet und ihr Blut aus der Vena jugularis gesammelt.

Zum Nachweis, daß tatsächlich spezifische KBR-Titer bei den Versuchstieren, d. h. echte Infektionen vorlagen, wurden in Einzelfällen Tierpassagen mit Milz- und Hodenmaterial durchgeführt. War auch in den Passagen ein entsprechend beweisender KBR-Titer zu erzielen, so war mit Sicherheit davon auszugehen, daß lebende Erreger durch die Milch auf die Versuchstiere übertragen wurden.

Durchführung der Komplementbindungsreaktion (KBR)

Die Reaktion wurde in der als "Kältebindung" bekannten Form nach KOLMER und BOERNER (1941) in 1/5 Dosen durchgeführt, d. h. bei einer Einzeldosis von je 0,2 ml des verdünnten Untersuchungsserums, des Antigens, Ambozeptors und der Hammelblutsuspension sowie von 0,4 ml des Komplements (Gesamtdosis 1,2 ml).

a) Komplementauswertung

Die Auswertung des Komplements erfolgte engstufig zur Bestimmung derjenigen Komplementmenge, die in der Lage ist, noch eine komplette Haemolyse der im haemolytischen System enthaltenen Schafblutkörperchen hervorzurufen (Komplementbindende Einheit, Kplt. E.). Für die engstufige Auswertung, auf die großer Wert gelegt wird, wurden die Komplementverdünnungen nach Tabelle I hergestellt.

Tabelle I

Komplementauswertung:

Röhrchen Nr.	Komplement 1:30 ml	Antigen- gebrauchs- lösg. ml	physiol. NaCl ml	gut durchmischt, 20 Min. bei 37°C Wasserbad	Hämol. System	20 Minuten im Wasserbad 37°C
1	0,06	0,2	0,54		0,4	
2	0,08	0,2	0,52		0,4	
3	0,10	0,2	0,50		0,4	
4	0,12	0,2	0,48		0,4	
5	0,14	0,2	0,46		0,4	
6	0,16	0,2	0,44		0,4	
7	0,18	0,2	0,42		0,4	
8	0,2	0,2	0,40		0,4	
9	0,22	0,2	0,38		0,4	
10	0,24	0,2	0,36		0,4	

Ausgehend von einer Komplementverdünnung von 1:30 wurden in 10 Versuchsröhrchen steigende Komplementmengen beginnend mit 0,06 ml und endend mit 0,24 ml sowie eine konstante Menge Antigengebrauchsverdünnung von 0,2 ml gegeben. Dazu kamen abnehmende Mengen physiologischer Kochsalzlösung, so daß alle Röhrchen auf 0,8 ml aufgefüllt waren. Nach guter Durchmischung erfolgte die Inkubierung über 20 Minuten bei 37°C im Wasserbad. Anschließend wurde jedem Röhrchen 0,4 ml des haemolytischen Systems zugegeben. Nach erneuter Bindung im Wasserbad über 20 Minuten bei 37°C erfolgte die Bestimmung der kleinsten Komplementmenge, die gerade noch eine vollständige Haemolyse bewirkte (= 1 Komplementeinheit, Kplt. E.).

Zur Kontrolle wurde parallel eine physiologische Kochsalzreihe angesetzt. Dabei wurde anstelle der Antigenverdünnung die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung eingefüllt (0,6 ml Komplementverdünnung + 0,2 ml physiologische Kochsalzlösung + 0,4 ml haemolytisches System = 1,2 ml).

Wichtig für jede Antigenverdünnung ist, welche niedrigste Komplementmenge vollständige Haemolyse aufweist (= Kplt. E.). Zwei dieser Einheiten stellen die Komplementgebrauchsdosis (2 Kplt. E.) für den Hauptversuch dar. Sie sollen in 0,4 ml einer Komplementverdünnung enthalten sein. Die Berechnung der Komplementgebrauchsdosis in 0,4 ml erfolgt nach folgender Formel:

$$X = \frac{30 \cdot 0,4}{2 \text{ Kplt E}}$$

Beispiel:

Völlig lösende Komplementdosis im Vorversuch (1 Kplt. E.) sei 0,20; dann ergibt sich die Verdünnung $\frac{12}{0,40}$ oder 1.200:40 = 30; d. h. alle Röhrchen der betreffenden Reihe des Hauptversuches sind mit 0,4 ml eines 1:30 verdünnten Komplementes zu versetzen.

b) Hauptversuch

Der Hauptversuch wurde nach dem Schema der Tabelle II durchgeführt.

Zur Durchführung der KBR wurde das zu untersuchende Serum in einer Verdünnung von 1:5 über 30 Minuten inaktiviert (Rinderseren bei 60°C, Meerschweinchenserum bei 58°C). Das inaktivierte Serum wurde anschließend in geometrischer Reihe mit dem Faktor 2 weiterverdünnt (1:10, 1:20 usw. bis 1:2560). Zur Prüfung einer evtl. unspezifisch komplementbindenden Fähigkeit wurde eine Serumkontrolle in der Verdünnung 1:5 mitgeführt. Außerdem erfolgte bei jedem Versuch die Auswertung

eines bekannten positiven und negativen Kontrollserums. Zu je 0,2 ml der Serumverdünnung wurden 0,2 ml der Antigengebrauchslösung und 0,4 ml der vorbestimmten Komplementgebrauchsdosis zugegeben. Dieses Gemisch wurde gut geschüttelt und 15 bis 18 Stunden lang bei + 4°C im Kühlschrank zur "Kältebindung" gebracht. Anderntags wurde das Reaktionsgemisch aus dem Kühlschrank entnommen und zunächst 30 bis 60 Minuten bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann erfolgte die Zugabe von 0,4 ml des haemolytischen Systems zu jedem Röhrchen. Nach weiterer Bindung über 20 Minuten bei 37°C erfolgte die Endbeurteilung der Reaktion. Als positiv bzw. mit ihrem Endtiter bewertet wurden alle Proben, die eine vollständige (++++) Hemmung der Haemolyse zeigten. Proben, die nur eine unvollständige (+ bis +++) oder keine Hemmung der Haemolyse aufwiesen, wurden zweifelhaft bzw. negativ beurteilt.

Mikroskopischer Erregernachweis

Für den mikroskopischen Erregernachweis wurde die Färbung nach STAMP eingesetzt. Das lufttrockene und anschließend hitzefixierte Präparat wurde dabei zunächst 5 Minuten mit einer 1:5 verdünnten Karbolfuchsinlösung überschichtet; anschließend erfolgte die Entfärbung des Präparates mit 0,05%iger Schwefelsäure. Die Gegenfärbung wurde mit einer 3%igen Malachitgrünlösung für 10 Sekunden vorgenommen.

Indirekter Erregernachweis aus Organmaterial

Zur Durchführung des Tierversuches, wie vorstehend bereits beschrieben, wurde Organmaterial, z. B. Milz und Hoden, unter sterilen Bedingungen in einem Mörser unter Zugabe von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung zerrieben. Je 5 ml der Suspension wurden den Versuchstieren (Meerschweinchen) intratestikulär und subcutan injiziert. 28 Tage p. inj. wurde Blutserum über Herzpunktion gewonnen und das Serum auf seinen Gehalt an Coxiellen-Antikörper geprüft.

Bei der Verarbeitung von Kotproben wurde die Kotmenge mit 1 g abgewogen und im Verhältnis 1:10 mit physiologischer Kochsalzlösung zermörsert. Zu je 1 ml Kotsuspension erfolgte die Zugabe von 2.500 IE Penicillin/Streptomycin in Form des 1:10 verdünnten Präparates Tardomyocel III pro Injektione der Firma Bayer, Leverkusen. Nach einer halbstündigen Einwirkungszeit bei + 4°C wurde 5 Minuten bei 3.000 U/min zentrifugiert. Vom Überstand erhielten die Versuchstiere je 2 ml intraperitoneal injiziert. Nach 28 Tagen erfolgte die Überprüfung des Blutserums wie oben beschrieben.

Tabelle II

KBR-Hauptversuch:

Röhr- chen Nr.	Serum- verdünnung Volumen: 0,2	Antigen 1:10 ml	Komplem. 2 Ein- heiten ml	Hämolyt. System ml
1	1 : 5	0,2	0,4	0,4
2	1 : 10	0,2	0,4	0,4
3	1 : 20	0,2	0,4	0,4
4	1 : 40	0,2	0,4	0,4
5	1 : 80	0,2	0,4	0,4
6	1 : 160	0,2	0,4	0,4
7	1 : 320	0,2	0,4	0,4
8	1 : 640	0,2	0,4	0,4
9	1 : 1280	0,2	0,4	0,4
10	1 : 2560	0,2	0,4	0,4

Nach guter Durchmischung, 15 bis 18 Stunden im Kühlschrank bei + 4°C, anschließend 30-60 Min. bei Zimmertemperatur

Sorgfältige Durchmischung, 20 Minuten Wasserbad bei 37°C

B. Versuche und ihre Ergebnisse

1. Bestimmung des Erregergehaltes der Milch

Zur Durchführung der Fütterungsversuche standen Milchproben von Kühen aus zwei q-fieber-infizierten Milchviehherden zur Verfügung. In der einen Herde standen insgesamt 52, in der anderen zehn Milchkühe mit unterschiedlichem Infektionsstatus. Es war daher zunächst festzustellen, welche Tiere über das Euter Coxiellen ausschieden. Zur orientierenden Prüfung wurde der Capillar-Agglutinations-Test (CAT) eingesetzt, mit dessen Hilfe die Euter bzw. Euterviertel von 40 Kühen als infiziert anzusprechen waren. Von 37 Kühen des großen Bestandes reagierten 4/4-Gemelksproben CAT-positiv; von drei Kühen des kleinen Bestandes wurden 11 Einzelgemelksproben CAT-positiv befunden. Insgesamt waren somit 48 Milchproben auf die Höhe ihres Coxiellengehaltes - ausgedrückt in Infektionseinheiten für Meerschweinchen - zu überprüfen.

In Tabelle III sind die Ergebnisse zusammengestellt. Von 48 über den Tierversuch geprüften Proben war ein Erregernachweis bei 12 Proben nicht zu führen. Dabei handelt es sich in 10 Fällen um 4/4 Gemelksproben von Kühen mit KBR-Bluttitern von 1:20 und weniger. Eine der Kühe mit rickettsienfreier Milch wies einen Bluttiter von 1:80 auf. Dieses Ergebnis zeigt, daß auch hochtitrige Tiere nicht regelmäßig Erreger ausscheiden. Unter den Einzelgemelken war nur ein Euterviertel, das zwar Antikörper gegen *Coxiella burnetii* durch einen positiven Ausfall des CAT zeigte, jedoch zumindest zum Zeitpunkt der Überprüfung keine Erreger ausschied.

Tabelle III

Erregergehalte der Milch im Verhältnis zum Bluttiter infizierter Kühe

Milch- gemelk	infiz. Kühe		rickettsienhaltige Milchproben					durchschn. Gehalt an Infekt.- Einheiten	
	Zahl	KBR- Blut- titer	neg.	un- verd.	Verdünnungsstufe 1 :			100 000	ges.
	4	1:640			1	2	1		4
	4	1:320		1	1		1	1	4
	4	1:160		2			2		4
4/4-									
	7	1:80	1	2	1		2	1	7
Gemelke	3	1:40		1	1	1			3
	5	1:20	2	1	1	1			5
	5	1:10	4	1					5
	5	1:5	4		1				5
	1	1:80	1			2	1		4
Einzel- gemelke	2	1:20		2	3	2			7
40 Kühe	12			10	-	9	8	7	2
									48

In den 36 erregerhaltigen Milchproben waren Rickettsien enthalten:

in	10 Proben	in unverdünnter Milch	
in	9 "	bei der Milchverdünnung	10^2
in	8 "	" " "	10^3
in	7 "	" " "	10^4
in	2 "	" " "	10^5
36 Proben			

Die mit ihren Coxiellen-Titern bestimmten Milchproben wurden einzeln für die nachfolgend beschriebenen Fütterungsversuche tiefgefroren zur Verfügung gehalten. Dadurch war es möglich, bei den Fütterungsversuchen genaue Angaben und Aussagen über die den Versuchstieren verabreichte Erregermenge zu machen.

2. Fütterungsversuche zur peroralen Übertragung von *Coxiella burnetii*

In den nachfolgend beschriebenen Versuchsgruppen wurden jeweils 5 Meerschweinchen in Drahtkäfigen mit einer Länge von 60 cm, einer Breite von 45 cm und einer Höhe von 30 cm gehalten. Während der Milchfütterungszeiten wurden von jeder Versuchsgruppe in zweitägigen Intervallen Sammelkotproben entnommen und anschließend bei -18°C tiefgefroren; nach jeder Fütterung erfolgte regelmäßig eine gründliche Reinigung und Desinfektion der Kotladen. Als Beifutter bekamen die Tiere im allgemeinen handelsübliches pelletiertes Meerschweinchenfutter und zweimal täglich frisches Wasser zur beliebigen Aufnahme. Während der Mahlzeiten aus der Tränkflasche auslaufende oder abtropfende Milch wurde unter dem Gitterboden des Tierkäfigs mit einem mit 5%iger Lysoformin-Lösung getränkten Schwamm aufgefangen. Nach jeder Fütterung wurde der Schwamm desinfiziert, eventuell nach den Mahlzeiten übrig gebliebene Milchreste in den Tränkflaschen wurden vernichtet.

Nach Abschluß der Beobachtungszeit wurden serologisch positiv reagierende Tiere getötet, mikroskopisch in der Milz auf Coxiellen geprüft und eine Erregerpassage eingeleitet.

Es wurden die folgenden 5 Versuchsgruppen angesetzt:

Versuchsgruppe 1 Verabreichung hochtitriger rickettsienhaltiger Milch in kleinen Mengen über die Magenschlundsonde während 5 Tagen

Versuchsgruppe 2 Verabreichung rickettsienhaltiger Milch, zweimal täglich über 10 Tage durch natürliche Aufnahme

Versuchsgruppe 3 Verabreichung rickettsienhaltiger Milch zweimal täglich über 5 Tage ad libitum; unter Prednisolon-Belastung

Versuchsgruppe 4 Verabreichung rickettsienhaltiger Milch zweimal täglich über 5 Tage ad libitum; nach mechanischer Reizung der Magen- und Darmschleimhaut

Versuchsgruppe 5 Verabreichung rickettsienhaltiger Milch zweimal täglich über 5 Tage ad libitum; nach Reizung der Magenschleimhaut durch Salzsäuregaben

Die Ergebnisse der Versuchsanordnungen 1 bis 5 sind in den Tabellen IV bis VIII zusammengestellt.

Versuchsgruppe 1 (Tabelle IV)

Versuchsbedingungen:

Vor Beginn des Fütterungsversuches wurden die Versuchstiere einen Tag ohne Wasser und Futter gehalten. An den fünf aufeinander folgenden Fütterungstagen wurden jedem Tier täglich zweimal je 3 ml einer rickettsienhaltigen Milch mit einem Infektionstiter von 10^5 /ml mit der Magenschlundsonde verabreicht. Als Schlundsonde diente ein 3 mm starker (Lumen

Tabelle IV Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppe 1

Lfd. Nr.	Geschlecht	5-tägige Milchverabreichung			Infektions-Nachweis		
		Gewichtsverlust g	ml	Milchaufnahme	Antikörper	Erreger	
				Infekt. Einheit.	Laufzeit Tage	Bluttiter (KBR)	mikroskop. passage 1.Tg. 3.Tg. 5.Tg. Kotproben
1	♂	15	30	3×10^6	31	1:1280	verdächt. 1:320 - - -
2	♀	10	30	3×10^6	31	1:640	neg. - - -
3	♀	35	30	3×10^6	31	-	- - -
					53	-	- - -
4	♂	20	30	3×10^6	31	1:320	neg. 1:320 - - -
5	♂	20	30	3×10^6	31	1:640	verdächt. 1:320 - - -

2 mm) und 20 cm langer Gummi-Harnkatheter, der durch einen dünnen Silberdraht als Mandrin verstärkt wurde. Die infizierte Milch wurde mit Hilfe einer Injektionsspritze zügig, jedoch nicht schnell in den Magen der Versuchstiere injiziert.

Insgesamt wurden pro Tier während der Fütterungsperiode 30 ml Milch verabreicht, was einer Erregermenge von 3×10^6 je Tier entsprach. Die Untersuchung von Kotproben auf Coxiellenausscheidung erfolgte am 1., 3. und 5. Fütterungstag.

Versuchsergebnis:

Die 5 Versuchstiere zeigten während der gesamten Beobachtungszeit von 31 bzw. 53 Tagen keine Störung des Allgemeinbefindens; interkurrente Todesfälle traten nicht ein. Der Gewichtsverlust während der fünftägigen Fütterungsperiode betrug je Tier zwischen 3 bis 9 % des Ausgangsgewichtes.

Nach einer Beobachtungszeit von 31 Tagen zeigten 4 der 5 Versuchstiere Blut-KBR-Titer gegen *Coxiella burnetii* von 1:320 bis 1:1280; nur bei einem Tier trat auch nach verlängerter Beobachtungszeit keine Blutreaktion auf.

Über Milzausstrichpräparate der Reagenten war der Erreger nicht einwandfrei nachzuweisen. Durch die Passagierung von Milz- und Hodenmaterial der Primärtiere war in drei von vier Fällen ein indirekter Erregernachweis durch das Ansteigen der Bluttiters bei den Passagetieren zu führen. In den Kotproben waren Coxiellen nicht nachzuweisen.

Damit kann als erwiesen angesehen werden, daß durch die Verabreichung hochtitriger rickettsienhaltiger Milch eine Erregerbesiedlung der Organe bei 3 von 5 und ein Auftreten spezifischer Blutreaktionen bei 4 von 5 Versuchstieren stattgefunden hat.

VERSUCHSGRUPPE 2 (Tabelle V)

Versuchsbedingungen:

2 Tage vor Beginn des Fütterungsversuches erhielten die Tiere kein Futter, jedoch Wasser ad libitum. Einen Tag vor Beginn der Milchfütterung blieben die Tiere ohne Wasser und Futter. Während der ersten 6 Tage der Milchfütterung erfolgte weder die Beifütterung von Wasser noch von Futter. In den letzten vier Versuchstagen (7. bis 10. Tag) bekamen die Tiere Fertigfutter ad libitum, jedoch kein Wasser.

In der Versuchszeit von 10 Tagen wurde den Versuchstieren zweimal täglich je 30 Minuten lang Milch mit einem Erregergehalt von 10^4 Infektionseinheiten/ml in Tränkflaschen zur beliebigen Aufnahme angeboten.

Die Untersuchung der Kotproben erfolgte am 4., 7. und 10. Fütterungstage.

Versuchsergebnis:

Ab dem 5. Fütterungstag zeigten die Tiere Störungen des Allgemeinbefindens, die durch Beifütterung von Pelletfutter bis auf einen Fall behoben werden konnten. Das Meerschweinchen lfd. Nr. 3 verendete interkurrent am 7. Fütterungstage an einer Bronchopneumonie. Durch das Auftreten von Störungen des Allgemeinbefindens kam es zu Gewichtsverlusten zwischen 10 und 18 % des Ausgangsgewichtes sowie zu einer unterschiedlichen Aufnahme an rickettsienhaltiger Milch. Von den 4 die Versuche überlebenden Meerschweinchen nahmen drei Tiere in durchschnittlich 329 ml rickettsienhaltiger Milch eine Erregermenge von $3,3 \times 10^6$ Infektionseinheiten auf; ein Tier in 114 ml nur eine solche von $1,1 \times 10^6$. Am Ende einer Beobachtungszeit von 27 Tagen wiesen 2 von 4 Tieren komplementbindende Antikörper gegen *Coxiella burnetii* mit Titer von 1:5 und 1:640 auf. Bei diesen Reagenten war ein Erregernachweis mikroskopisch über das Milztupfpräparat nicht zu führen. Die Nachuntersuchung eines Nichtreagenten am 49. Tage blieb negativ. Von Ver-

Tabelle V Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppe 2

10-tägige Milchverabreichung				Infektions-Nachweis					
Lfd. Nr.	Ge- schlecht	Gewichts- verlust g	%	Milchaufnahme ml	Infekt. Einheit	Antikörper		Erreger	
						Lauf- zeit Tage	Bluttiter (KBR)	mikroskop. passage (KBR)	Tier- Kotproben 4.Tg. 7.Tg. 10.Tg.
1	♂	35	10	329	3.3×10^6	27	1:5	neg.	- - -
2	♀	50	15	329	3.3×10^6	27 ++	-	-	- - -
3	♀	+		159	1.6×10^6	+		-	- +)
4	♂	40	15	329	3.3×10^6	27 49	-	-	- - -
5	♂	50	18	114	1.1×10^6	27	1:640	verdächt.	1:1280 - - -

+) interkurrent verwendet

++) verwendet nach der 1. Blutentnahme

suchstier Nr. 5 (KBR-Titer 1:640) war durch die Überimpfung von Milz- und Hodenmaterial ein indirekter Erregernachweis beim Passagetier durch das Auftreten eines KBR-Titers von 1:1280 zu führen. In den Kotproben war in keinem Falle ein Erregergehalt nachzuweisen.

Damit trat auch bei dieser Versuchsgruppe unter vier Versuchstieren zweimal ein Antikörperanstieg ein; zumindest in einem Falle kann eine perorale Erregerübertragung mit Organmanifestation der Coxiellen bei gleichzeitigem spezifischem Antikörper-Anstieg als gesichert angesehen werden.

VERSUCHSGRUPPE 3 (Tabelle VI)

Versuchsbedingungen:

Zwei Tage vor Beginn des Fütterungsversuches wurden die Versuchstiere ohne Futter, einen Tag lang auch ohne Wasser gehalten. An den 5 aufeinander folgenden Fütterungstagen wurden den Tieren zweimal täglich je 30 Minuten lang Milch mit einem Erregergehalt von 10^3 Infektionseinheiten/ml zur beliebigen Aufnahme angeboten. Am ersten und dritten MilCHFütterungstage wurden jeweils pro Tier 1,2 ml Decortin-H-Kristallsuspension (Merck) (= 12 mg Prednisolonacetat) intramuskulär injiziert. Die Untersuchung der Kotproben wurde am 1., 3. und 5. Tage vorgenommen.

V Versuchsergebnis:

Die 5 Versuchstiere zeigten während der gesamten Versuchs- und Beobachtungszeit keine Störungen des Allgemeinbefindens. Die Gewichtsabnahme während der fünftägigen Periode der MilCHFütterung war recht erheblich und betrug zwischen 21 und 42 % des Ausgangsgewichtes. Die aufgenommene Milchmenge war etwa bei allen Tieren gleich; ihr durchschnittlicher Erregergehalt betrug $1,1 \times 10^5$ Infektionseinheiten in 115 ml Milch. Bei der Blutentnahme 29 Tage nach Versuchsbeginn reagierte von 5 Tieren ein Tier (lfd. Nr. 5) mit einem KBR-

Tabelle VI

Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppe 3

Lfd. Nr.	Geschlecht	5-tägige Milchverabreichung				Antikörper			Infektions-Nachweis		
		Gewichtsverlust	Milchaufnahme	Antikörper		Laufzeit Tage	Bluttiter (KBR)	mikroskop.	Tierpassage (KBR)	1.Tg. 3.Tg. 5.Tg.	
		g	ml	Infekt. Einheit.	ml						
1	♀	140	42	115	1.1×10^5	29	-	-	-	-	-
						51	-	-	-	-	-
2	♀	75	25	115	1.1×10^5	29	-	-	-	-	-
						51	1:5	neg.	neg.	-	-
3	♂	75	21	115	1.1×10^5	29	-	-	-	-	-
						51	-	-	-	-	-
4	♂	95	35	115	1.1×10^5	29	-	-	-	-	-
						+	-	-	-	-	-
5	♀	110	30	115	1.1×10^5	29	1:80	verdächtig.	1:1280	-	-

+) verwendet nach der 1. Blutentnahme

Titer von 1:80. Bei den übrigen 4 Tieren wurden Nachuntersuchungen am 51. Tage nach Versuchsbeginn vorgenommen; dabei ergab sich ein weiterer Reagent mit einem Titer von 1:5.

Die Milz der positiven Reagenten wurde auf weitere Versuchstiere passagiert. In einem Fall erfolgte ein Anstieg des Blut-titers auf 1:1280. Der verzögert aufgetretene Blut-titer von 1:5 (Tier Nr. 2) ließ sich im Passageversuch nicht durch Erregerübertragung erhärten.

In den Kotproben waren Coxiellen nicht nachzuweisen.

In dieser Versuchsgruppe gelang es also, 2 von 5 Meerschweinchen peroral mit rickettsienhaltiger Milch zur AK-Bildung anzuregen. Die besondere Stressbelastung durch Verabreichung von Prednisolon bewirkte eine erhebliche Gewichtsabnahme der Tiere; ein Einfluß auf die Erregerübertragung ist nicht auszuschließen.

VERSUCHSGRUPPE 4 (Tabelle VII)

Versuchsbedingungen:

Vier Tage vor Beginn des Fütterungsversuches wurde den Versuchstieren bei ausreichender Wasserverabreichung ein Futter-Sandgemisch zur Aufnahme geboten. Dieses Futter-Sandgemisch bestand aus 100 g zermörsertem Pelletfutter und 200 g mit Säure gereinigtem Seesand p.a. (Merck). An drei Tagen nahmen die 5 Versuchstiere hiervon zusammen etwa 180 g zu sich. Einen Tag vor Versuchsbeginn wurde weder Wasser noch Futter gereicht.

In Vorversuchen zeigte sich, daß bereits nach eintägiger Verabreichung eines derartigen Futter-Sandgemisches eine starke Reizung der Magen- und Blinddarmschleimhaut eintrat, die histologisch als Schleimhauthyperämie mit geringgradiger Epitheldesquamation anzusprechen war.

Tabelle VII Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppe 4

Lfd. Nr.	Geschlecht	5-tägige MilCHFütterung			Infektions-Nachweis		
		Gewichtsverlust g	%	Milchaufnahme ml	Antikörper		Erreger
					Laufzeit Tage	Bluttitert (KBR)	
1	♂	50	15	162	1.6×10^6	33	-
						55	-
2	♀	95	25	162	1.6×10^6	33	-
						55	-
3	♂	75	20	162	1.6×10^6	33	-
						55	-
4	♀	70	25	162	1.6×10^6	33	-
						55	-
5	♀	60	19	162	1.6×10^6	33	-
						55	-

Kotproben
Tier-
passage
(KBR)
1.Tg. 3.Tg. 5.Tg.

Während der fünftägigen Milchverabreichung wurde den Versuchstieren zweimal täglich je 30 Minuten lang Milch mit einem Erregergehalt von 10^4 Infektionseinheiten/ml zur beliebigen Aufnahme angeboten. Anderweitige Futterbeigaben erfolgten in dieser Zeit nicht. Die Untersuchung der Kotproben wurde am 1., 3. und 5. Tage durchgeführt.

Versuchsergebnis:

Während der Versuchs- und Beobachtungszeit traten Störungen des Allgemeinbefindens bei keinem der Tiere auf. Die Gewichtsabnahme während der Zeit der Milchfütterung betrug zwischen 15 und 25 % des Ausgangsgewichtes. Alle Tiere nahmen durchschnittlich 162 ml infektiöser Milch mit einer Erregermenge von $1,6 \times 10^6$ Infektionseinheiten auf. Weder nach 33-tägiger Beobachtung, noch nach Verlängerung auf 55 Tage zeigten die Versuchstiere irgendwelche Antikörper-Reaktionen. Die dreimalige Überprüfung der Kotproben auf Erregerausscheidung während der Milchfütterungsperiode verlief negativ.

Trotz der mechanischen Reizung von Magen- und Darmschleimhaut gelang es bei dieser Versuchsgruppe nicht, durch die Verfütterung rickettsienhaltiger Milch Blutreaktionen bei den Versuchstieren oder eine Erregermanifestation in den Organen nachzuweisen.

VERSUCHSGRUPPE 5 (Tabelle VIII)

Versuchsbedingungen:

Einen Tag vor Beginn der Milchfütterung wurde jedem Versuchstier bei ausreichendem Futter- und Wasserangebot über die Magenschlundsonde 2 ml Salzsäure vom pH 1,0 verabreicht. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß die gewählte Salzsäure-Konzentration genügte, um bereits bei einmaliger Applikation in der Magenschleimhaut oberflächliche Verschorfungen mit starker Fibrinexsudation auszulösen.

Tabelle VII Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuchsgruppe 5

Lfd. Nr.	Ge- schlecht	5-tägige Milchkütterung				Infektions-Nachweis			
		Gewichts- verlust g	%	ml	Milchaufnahme Infekt. Einheit.	Antikörper		Erreger	
						Lauf- zeit Tage	Bluttiter (KBR)	mikroskop. (KBR)	Tier- passage (KBR)
1	♂	85	27	91	9×10^4	29 51	- -	- -	- -
2	♀	80	24	91	9×10^4	29 +)	- -	- -	- -
3	♀	100	28	91	9×10^4	29 51	- -	- -	- -
4	♀	70	21	91	9×10^4	++)	-	-	-
5	♂	155	43	91	9×10^4	++)	-	-	-

+) verwendet nach der 1. Blutentnahme ++) interkurrent verwendet

Während der fünftägigen Milchverabreichung wurden die Tiere wiederum zweimal täglich je 30 Minuten lang mit Milch mit einem Erregergehalt von 10^3 Infektionseinheiten/ml gefüttert. Anderweitige Futterbeigaben erfolgten in dieser Zeit nicht. Die Untersuchung der Kotproben auf Coxiellen-Ausscheidung erfolgte am 1., 3. und 5. Tage.

Versuchsergebnis:

Die Reizung der Magenschleimhaut durch die Salzsäure-Applikation war erheblich, so daß die Tiere am ersten Tag der Fütterungsperiode nur geringe Milchmengen zu sich nahmen; die Milchaufnahme pro Tier besserte sich täglich; sie betrug während der fünftägigen Dauer durchschnittlich pro Tier 91 ml mit insgesamt 9×10^4 Infektionseinheiten. Die Gewichtsverluste während der Milchfütterung schwankten zwischen 27 und 43 % des Ausgangsgewichtes der Tiere. Die Meerschweinchen Nr. 4 und 5 verendeten nach erfolgter Milchverfütterung zu Beginn der Beobachtungszeit interkurrent. Als Todesursache wurde eine nekrotisierende Magenschleimhautentzündung mit starker Fibrinexsudation ermittelt.

Die Überlebenden Tiere zeigten weder nach 29-tägiger Beobachtungszeit, noch nach Verlängerung der Frist auf 51 Tage irgendwelche Antikörper-Reaktionen. Auch der Nachweis einer Coxiellen-Ausscheidung über den Kot war nicht zu führen.

Trotz der starken Reizung der Magenschleimhaut durch Salzsäure-Applikation und der dadurch bedingten nicht unerheblichen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Verdauungstrakt gelang es nicht, durch die Verfütterung rickettsienhaltiger Milch eine Antikörperproduktion anzuregen oder ein Haften der Infektion im Versuchstierorganismus zu provozieren.

C. Diskussion

Die Frage nach der Bedeutung der Coxiellen-Ausscheidung über die Milch für die Gesundheit des Menschen ist nach wie vor aktuell, zumal bekannt ist, daß Roh- und Vorzugsmilchbetriebe in einem nicht unerheblichen Prozentsatz q-fieber-verseucht sind, ohne daß irgendwelche Überwachungs- oder Sanierungsmaßnahmen amtlicherseits durchgeführt würden. SCHLIESSER (1969), REUSSE (1960), ECKERSKORN (1965), SCHAAL (1972) u.a. weisen seit Jahren auf die potentielle Möglichkeit alimentärer Ansteckungen durch rohe infizierte Nahrungsmittel, wie Milch und Fleisch hin. WEISE (1971) fand bei seiner Erhebung zur Epidemiologie des Q-Fiebers beim Menschen zwar nur wenige Anhaltspunkte für den Verdacht einer Infektion durch kontaminierte Milch. Diese Erhebungen können sich allerdings nur auf die nach dem Bundes-Seuchen-Gesetz amtlich gemeldeten Fälle stützen. Unberücksichtigt bleibt die sicher weit aus größere Anzahl unerkannt gebliebener Infektionen, von denen mit einer erheblichen Dunkelziffer gerechnet werden muß.

Es schien daher an der Zeit, experimentelle Untersuchungen zu unternehmen, um zur Klärung dieser Frage beizutragen.

Da Menschen als Testpersonen nicht in Frage kommen konnten, waren entsprechende Versuche an Laboratoriumstieren durchzuführen. Die Wahl des Meerschweinchens als Versuchstier erfolgte, da diese Tierart sich durch ein gutes immunologisches Verhalten gegenüber Rickettsien auszeichnet.

Erste interessante Ergebnisse ergaben sich bei der Überprüfung der Rickettsienausscheidung in der Milch α -fieberinfizierter Kühe. Von 36 überprüften Milchproben (4/4-Gemelke, Einzelmilchproben) zeigten:

einen geringen Rickettsiengehalt (Infektionseinheiten/ml)	10 Proben = 28 %
einen mittleren Rickettsiengehalt (10^2 - 10^3 Infektionseinheiten/ml)	17 Proben = 47 %
einen hohen Rickettsiengehalt (10^4 - 10^5 Infektionseinheiten/ml)	9 Proben = 25 %
	36 Proben = 100 %

Die Zahl der ausgeschiedenen Erreger stand dabei in einem gewissen Verhältnis zur Höhe des Bluttiters des infizierten Tieres. Der durchschnittlich zu berechnende Erregergehalt fällt bei KBR-Titern von 1:40 und weniger deutlich ab, während er bei KBR-Titern von 1:80 und höher relativ konstant im Bereich von 10^3 bis 10^4 Infektionseinheiten/ml Milch liegt. Werte über 10^5 /ml waren in keinem Fall zu beobachten. Der Anteil an Milchproben mit Rickettsiengehalten von 10^4 und 10^5 lag mit 25 % der gesamten überprüften Milch beachtlich hoch.

Die Ergebnisse der Fütterungsversuche mit rickettsienhaltiger Milch an Meerschweinchen unter 5 verschiedenartigen Versuchsbedingungen sind in Tabelle IX zusammengefaßt. Innerhalb der Versuchsanordnungen gelang es, von 25 Tieren in acht Fällen durch die Verfütterung natürlich infizierter Milch eine spezifische Antikörperbildung im Blut der Versuchstiere zu erreichen. Die komplementbindenden Antikörper-Titer waren dabei recht signifikant und betrugen

in 1 Fall	1 : 1280
in 3 Fällen	1 : 640
in 1 Fall	1 : 320
in 1 Fall	1 : 80
in 2 Fällen	1 : 5.

Den Werten liegt stets eine komplette Hemmung der Haemolyse zugrunde (++++ Reaktionen).

Auch eine komplette Hemmung in der Verdünnungsstufe 1:5 kann nach SCHAAL (1972) beim Meerschweinchen durchaus als spezifischer Infektionstiter angesehen werden.

Diese 8, auf die Fütterung mit komplementbindenden Antikörpern reagierenden Versuchstiere zeigten in 5 Fällen darüber hinaus aber auch nachweisbar eine Erregermanifestation in den prädestinierten Organen (Milz und/oder Hoden). Beim Meerschweinchen, wie im allgemeinen bei allen anderen Tierarten, verläuft die Q-Fieber-Infektion klinisch inapparent. Die Versuche beweisen, daß es trotzdem auch bei der peroralen Infektionsroute zu Erregerbesiedlungen der Organsysteme und damit

zumindest vorübergehend zur Rickettsiämie, also zu einer Ausbreitung der Erreger auf dem Blutwege, kommen kann. Daß ein direkter mikroskopischer Erregernachweis in Milz- und Hodenausstrichen nicht gelang, beweist nur, daß die Coxiellenmenge in diesen Organen nicht so stark angereichert war, um sie bereits optisch sichtbar darstellen zu können. Die Höhe der spezifischen KBR-Titer bei den Passagetieren (dreimal 1:320, zweimal 1:1280) beweist, daß eine Erregerübertragung durch Organmaterial der Fütterungstiere stattgefunden hat.

Die durchgeführten Versuchsanordnungen können in zwei Kategorien unterteilt werden, nämlich

1. in Versuchsgruppen (Nr. 1 und 2), bei denen mit einem hohen Ausgangserregergehalt der Milch gearbeitet wurde, ohne daß die Versuchstiere während der Fütterungsperiode zusätzlichen körperlichen oder organischen Belastungen ausgesetzt wurden,
2. in Versuchsgruppen (Nr. 3 bis 5), bei denen der Ausgangserregergehalt der verfütterten Milch niedriger war; diese Tiere wurden dafür gewissen Streßbedingungen unterworfen, bzw. es wurden Reizzustände an den Schleimhäuten des Magen-Darmkanals provoziert.

Bei den Versuchen der ersten Kategorie besaß dabei nicht nur die Fütterungsmilch den größten Ausgangserregergehalt (10^4 und 10^5 Infektionseinheiten/ml), die durchschnittlich je Tier verabreichte Menge an Infektionseinheiten war mit 3 bzw. $3,3 \times 10^6$ ebenfalls von allen Versuchsanordnungen am höchsten. In den Versuchsgruppen 1 und 2 zeigten dann auch 6 von 10 Meerschweinchen eine spezifische Antikörper-Bildung. Bei 4 dieser 6 Tiere gelang gleichzeitig die Erregerübertragung auf die Passagetiere.

Die Versuche der ersten Kategorie verliefen so, daß die Tiere den geringsten Belastungen ausgesetzt waren. Dies ergibt sich aus den relativ geringen und von allen Versuchsgruppen am niedrigsten liegenden Gewichtsabnahmen während der Fütte-

Tabelle IX

Zusammenfassung der Fütterungsergebnisse

Vers. Gruppe Nr. Tier- zahl	Milchverabreichung		Infektions-Ergebnis		Belastung der Versuchs- tiere	Klinik Störg. Gew.- Allg. ab- befind. nahme
	Erregergehalt/Inf.Einh. ml Milch	Milch- menge gesamt in ml	Antikörper- Bildung	Erreger- besiedlung der Organe (n. Passagen)		
1 5	1×10^5	3×10^6	30	4 von 5 Tieren	3 von 4 Tieren	keine nein 3-9 %
2 5	1×10^4	3.3×10^6	329	2 von 5 Tieren	1 von 2 Tieren	keine ja 10 - 18 %
3 5	1×10^3	1.1×10^5	115	2 von 5 Tieren	1 von 2 Tieren	Prednisolon nein 21 - 42 %
4 5	1×10^4	1.6×10^6	162	negativ	negativ	mechanische Magen-Darm- reizung nein 15 - 25 %
5 5	1×10^3	9×10^4	91	negativ	negativ	Reizung der Magenschleimh. du. HCl ja 21 - 43 %

von 25 Tieren nachgewiesen a) Antikörper-Bildung bei 8 Tieren

b) Erregermanifestation in Organen bei 5 Tieren

ungsperiode. Eine gewisse Störung des Allgemeinbefindens ergab sich aus der sich recht lange erweisenden zehntägigen Laufzeit bei Versuchsgruppe 2, bedingt durch die mangelnde Verabreichung von Festfutter. Nach Änderung des Futterplanes am siebten Versuchstage ließ sich diese Beeinträchtigung weitgehend beheben. Die Versuche (Gruppe 1) der Verabreichung infektiöser Milch mittels Magenschlundsonde verliefen am günstigsten. Sie wurden in das Versuchsschema einbezogen, um jedem Einwand begegnen zu können, die Erreger könnten bei oraler Aufnahme durch den Saugakt aerogen über den Rachenraum zur pulmonalen Infektion führen. Diese Versuche wurden besonders sorgfältig vorgenommen, und insbesondere wurde darauf geachtet, daß auch beim Entfernen der Schlundsonde Milchreste nicht in den Nasen-Rachenraum ausliefen.

Bei den Versuchen der Kategorie 2 besaß die Fütterungsmilch im allgemeinen einen geringeren Erregergehalt je ml, die Menge an Infektionseinheiten je Tier lag zwischen 9×10^4 und $1,6 \times 10^6$. Die Belastungen, denen die Tiere während oder vor der Milchverabreichung ausgesetzt waren, zeigten sich besonders in den hohen Körpergewichtsabnahmen. Die durchschnittliche Abnahme je Tier lag zwischen 20 und 40 %, obwohl der normale Futterentzug jeweils nur 5 Tage dauerte.

Die Streßbehandlung der Tiere mit Prednisolon in Versuchsgruppe 3 wurde gewählt, da Prednisolonacetat-Kristallsuspension durch langsame Resorption langdauernd wirkt, die Fähigkeit des lymphatischen Systems hemmt und dadurch zur Lymphopenie führt. Durch die generelle Depression des immunologischen Systems können Infektionen selbst bei geringer Erregervirulenz und kleiner Erregermenge zum Haften führen. Nach Untersuchungen von SIDEWELL und Mitarbeiter (1964) und WRIGHT (1966) muß bei der angewandten hohen Dosierung allerdings mit einer Reduzierung der Antikörper-Bildungsfähigkeit und der Antigen-Antikörper-Reaktion gerechnet werden. Die entzündungshemmende und antiallergische Wirkung des Prednisolons ist etwa fünfmal stärker als die von Cortison.

Unter den mit Prednisolon behandelten Tieren gelang es zweimal, durch die Milchverfütterung eine Antikörperbildung zu erzielen. Das verspätete Auftreten und der niedrige Antikörpertiter bei Tier Nr. 2 lassen sich u. U. auf die hemmende Wirkung des Prednisolons zurückführen. Auch der KBR-Titer des anderen Tieres (Nr. 5) fällt in seiner Mittelmäßigkeit auf. Trotzdem war im Passageversuch eine Organmanifestation zu beweisen. Auch hier ist demnach gesichert, daß die orale Coxiellenverabreichung zum Haften der Infektion führte. Der Streßbelastung durch Prednisolon kann damit für den Ausgang des Versuches ein gewisser Einfluß nicht abgesprochen werden, zumal Ausgangserregergehalt der Milch und die Gesamtaufnahme an infektiösen Einheiten pro Tier mit 10^3 Infektionseinheiten/ml Milch bzw. $1,1 \times 10^5$ Infektionseinheiten je Tier relativ niedrig lagen.

Den geringen Einfluß organischer Belastungen auf das Haften einer Infektion zeigen die Versuchsgruppen 4 und 5. Trotz mechanischer Reizung der Magen-Darmschleimhaut durch beachtliche Sandmengen, eine dadurch bedingte katarrhalische Schleimhautentzündung, einer nicht unerheblichen Gewichtsabnahme von 15 bis 25 % und der Coxiellen-Verabreichung von $1,6 \times 10^6$ Infektionseinheiten je Tier kam es zu keinem Passieren der Erreger durch die entzündete Darmwand. Noch stärkere Insulte wurden in dieser Richtung bei Versuchsgruppe 5 gesetzt durch die Applikation von Salzsäure. Bei einer Verabreichung von 9×10^4 Infektionseinheiten je Meerschweinchen kam es weder zu einer Aktivierung des Antikörper-Bildungsvermögens noch zu einem Übergang von Coxiellen in den Organismus.

Bei der letzten Versuchsanordnung ist allerdings auch nicht ganz auszuschließen, daß die durch HCl-Applikation erzielte hohe Magenazidität ihrerseits auf die Erreger schädigend einwirkte. Um solche Einflüsse auszuschalten bzw. zu mindern, erfolgte die Salzsäure-Verabreichung bereits vor dem eigentlichen Fütterungsbeginn.

Die Auswertung der Versuchsgruppen läßt den Schluß zu, daß es für das orale Haften einer Coxiellen-Infektion nicht so sehr auf das Vorhandensein die Permeabilität der Darmwand herabsetzender Faktoren ankommt, als vielmehr auf Erregermenge und ggf. Erregervirulenz. Dabei spielt allem nach die Summe der während einer Zeiteinheit aufgenommenen Infektionseinheiten wie auch der absolute Erregergehalt je ml Milch eine Rolle. Der immunologischen Widerstandskraft des Organismus kann bei geringeren Erregermengen eine Rolle für die Abwehr peroraler Infektionen nicht abgesprochen werden. Hierfür spricht der Versuchsausgang unter Prednisolon-Belastung.

In keiner der 5 Versuchsgruppen gelang es, ein Ausscheiden der oral aufgenommenen Erreger während der Fütterungsperiode durch den Darm festzustellen. Dies ist an sich bei den verabreichten, nicht unerheblichen Rickettsiendosen je Tag und Tier beachtlich. Eine Erklärung hierfür ist auch kaum zu finden. Jene Coxiellen, denen es nicht gelingt, die Magen-Darmschranke zu passieren und sich im Gewebe anzusiedeln, müssen im weiteren Verlauf des Darmtraktes zum Absterben kommen. Die Möglichkeit einer Übertragung der Infektion von Tier zu Tier nach peroraler Ansteckung entfällt damit.

Sinn dieser Versuche war es, experimentell am Versuchstier zu erproben, ob und in welcher Form es durch die perorale Übertragung natürlich infizierter, rickettsienhaltiger Milch gelingt, eine Infektion zum Haften zu bringen. Am Meerschweinchen wurde nicht nur bewiesen, daß es zur stummen Antikörperproduktion kommen kann; es wurde darüber hinaus vielmehr gezeigt, daß es in diesen Fällen zur Erregerbesiedlung der Organe und damit über eine Rickettsiaemie zu einer echten Infektion kommt. Die Forderung, dem Rickettsiengehalt in Rohmilch im Hinblick auf die Gesundheit des Menschen Beachtung zu schenken, kann damit nur unterstrichen werden. Wenn der perorale Infektionsweg beim Q-Fieber für Menschen auch nicht die Regel ist, so stellen mit Q-Fieber-Erreger kontaminierte rohe Nahrungsmittel wie Milch und Fleisch doch eine potentielle Gefahrenquelle dar. Im Hinblick auf den Milchkonsum sollte dem insbesondere bei der Überwachung von Roh- und Vorzugsmilchbetrieben Rechnung getragen werden.

IV. Zusammenfassung

1. In zwei q-fieberinfizierten Herden mit 62 Milchkühen waren 40 Kühe zu ermitteln, die in ihrer Milch im Capillar-Agglutinations-Test positiv reagierten. 48 4/4-Gemelks- und Einzelmilchproben wurden auf ihren Gehalt an *Coxiella burnetii* (ausgedrückt in Infektionseinheiten für Meerschweinchen) überprüft. 12 Proben erwiesen sich als rickettsienfrei; 10 Proben enthielten nur geringe Erregermengen. In 17 Proben waren 10^2 bis 10^3 Infektionseinheiten/ml Milch nachzuweisen; 9 Proben reagierten mit 10^4 bis 10^5 Infektionseinheiten/ml.
2. In 5 Versuchsanordnungen wurde versucht, durch die Verabreichung natürlich rickettsieninfizierter Milch an Meerschweinchen eine perorale Ansteckung herbeizuführen. Von 25 Versuchstieren reagierten 8 Tiere mit spezifischen Antikörpertitern, deren Höhe zwischen 1:5 und 1:1280 lagen. Bei 5 dieser 8 Reagenten war gleichzeitig über Tierpassagen der Nachweis einer Erregermanifestation in den Organen zu erbringen.
3. Für das Auftreten positiver Infektionsergebnisse spielte sowohl die Summe der aufgenommenen Infektionseinheiten je Tier als auch - und vielleicht vor allem - der absolute Erregergehalt je ml Milch eine Rolle. Als weiterer begünstigender Faktor für das Haften einer Infektion erwies sich die Verabreichung hoher Dosen Prednisolonacetats.
4. Ohne Einfluß für das Zustandekommen von Antikörperbildung und Organmanifestation bei den Versuchstieren zeigte sich die mechanische oder chemische Herabsetzung der Permeabilität der Darmwand.

5. Nach diesen Ergebnissen kann es durch die perorale Aufnahme q-fieberinfizierter Milch nicht nur zu einer stummen Antikörperproduktion kommen; es war vielmehr auch eine Erregerbesiedlung der Organe über eine Rickettsiaemie nachzuweisen. Damit wird die für den Menschen im Genuß q-fieberinfizierter Nahrungsmittel liegende potentielle Gefährdung unterstrichen.

V. Literaturverzeichnis

- ABINANTI, F.R. (1959): Symposium on Q-Fever; The varied epidemiology of Q-fever-infections. In: Symposium on Q-Fever by Commission on Rickettsial Disease Armed Forces Epidemiological Board. Medical Science Publication Nr. 6, Walter Reed Army Institute of Research, Walter Reed Army Medical Center (Washington, D.C.)
- ABINANTI, F.R.,
LENNETTE, E.H., WINN,
J.F. and WELSH, H.H.
(1953): Q-Fever Studies XVIII: Presence of *Coxiella burnetii* in the birth fluids of naturally infected sheep.
Amer. J. Hyg. 58, 385-388
- ANTONETTI, F. (1952): Ricerche sperimentali sulla rickettsiosi *burnetii* del cane.
Zooprofilassi 7, 249-254
- BABUDIERI, B. (1953): Epidemiology, diagnosis and prophylaxis of Q-fever.
Wld. Health Org. Monogr. Ser. 19, 157
- BABUDIERI, B. (1959): Q-Fever: A Zoonosis; Advances in Vet. Science 5, 81
- BABUDIERI, B. and
MOSCOVICI, C. (1950): Ricerche sul comportamento di *Coxiella burnetii* di fronte ad alcuni agenti fisici e chimici.
Rend. ist. super. sanità 13, 739-748
- BABUDIERI, B. und
SUZZI-VALLI, E. (1951): febbre Q verificatisi nella Repubblica di San Marino.
Rend. ist. super. sanità 14, 430-459

- BABUDIERI, B. und
MOSCOVICI, C. (1955): Infezione sperimentale da Coxiella burnetii per via alimentare e per via transconiuntivale.
Rend. ist. super. sanità 18, 65-69
- BADELLI, B. (1950): Q-fever disease transmissible from animals to man.
Zooprofilassi 5, 143-147
- BADELLI, B. (1950): Q-fever in sheep.
Zooprofilassi 5, 369-375
- BASOVA, N.N., CERNIKOVA, T.M., SUCHKOV, J.G. und RUDNEV, M.M. (1960): Q-Fieber und Ornithose in Wildvögeln.
Probl. of Virol. 5, 638-644
- BAUMGARTNER, H. (1966): Die Verbreitung des Q-Fiebers in den Milchviehbeständen des Emmentals und des Oberaargaus.
Schweiz. Arch. Tierhk. 108, 401-409
- BECHT, H. und HESS, E. (1964): Zur Epizootologie, Diagnostik und Bekämpfung des Q-Fiebers beim Rind.
Schweiz. Arch. Tierhk. 106, 389-399
- BECK, M.D., BELL, J.A., SHAW, E.W. und HUEBNER, R.J. (1949): Q-fever studies in Southern California. II. An epidemiological study of 300 cases.
Publ. Health Rep. Wash. 64, 41
- BEKTIMIROV, T.A., TARASEVICH, J.V. und KARULIN, B.E. (1957): A study of an Epidemic Focus of Q-Fever in the Crimea.
Trop. Dis. Bull. 54, 553-554
- BELL, J.A., BECK, M.D. und HUEBNER, R.J. Epidemiological studies of Q-fever in Southern California.
J. Amer. Med. Ass. 142, 868

- BENGSTON, J.A. (1941): Immunological relationships between the Rickettsiae of Australian and American Q-fever.
Publ. Health Rep. Wash. 56, 272
- BENSON, W.W., BROCK, N.N., DARELL, W. und MATHER, J. (1963): Serologische Analyse einer Gruppe von Gefängnisinsassen, die Rohmilch von einer Q-fieber-infizierten Herde tranken.
Publ. Health Rep. Wash. 78, 707-710
- BERGE, T.O. (1959): Public Health Importance of Q-Fever. In: Symposium on Q-Fever by Commission on Rickettsial Disease Armed Forces Epidemiological Board. Medical Science Publication Nr. 6, Walter Reed Army Institute of Research, Walter Reed Army Medical Center (Washington, D.C.)
- BIELING, R. (1949): Rickettsia burnetii beim Rind.
Mh. Tierhkd. 1, 64
- BINGEL, F. und ENGELHARDT, H. (1952): Genügen unsere Pasteurisierungsverfahren zur Unschädlichmachung des Q-Fieberterregers in der Kuhmilch.
Arch. Hyg. 136, 417-425
- BLINOV, P.N. (1963): Natürliche Herde für Q-Fieber im Gebiet von Saratow.
Landw. Zbl. IV, 1543
- BOESE, W., TRÜB, P.G.C. und POSCH, J. (1960): Ergebnisse der serologischen Untersuchungen bei der Q-Fieberepidemie 1958 am linken Niederrhein, Land Nordrhein-Westfalen.
Zbl. Bakt. I, Orig. 179, 325
- BROWN, G.L., COLWELL, D.C. and HOOPER, W.L. (1968): An outbreak of Q-fever in Staffordshire.
J. Hyg. (London) 66, 649-655

- BURNET, F.M. and
FREEMAN, M. (1937): Experimental studies on the virus of
Q-fever.
Med. J. Australia 2, 299-305
- CAPORALE, G. (1951): Einige Bemerkungen zu dem Artikel von
O. Scheu, Stuttgart: "Serologische Untersuchungen von Tierseren anlässlich
einer menschlichen Q-Fieber-Epidemie."
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 64, 155
- CAPORALE, G. (1952): In Seminario sulla epidemiologia della
febbre Q in Italia.
Ann. sanità publica 13, 82-83
- COMBIESCO, D. (1957): "Fievre-Q" Typus pulmonaire-rickett-
siose pulmonaire.
Arch. Roumain. des Pathol. Exp. et de
Microb. 16, 37
- COX, H.R. (1938): A filter-passing infectious agent iso-
lated from ticks. III. Description of
organism and cultivation experiments.
Publ. Health Rep. 53, 2270
- DAVIS, G.E. (1939): Rickettsia diaporica: Recovery of three
strains from Dermacentor andersoni
collected in Southeastern Wyoming:
their identity with Montana strain.
Publ. Health Rep. 54, 2219-2227
- DAVIS, G.E. und COX,
H.R. (1938): A filter-passing infectious agent iso-
lated from ticks.
I. Isolation from Dermacentor andersoni,
reactions in animals and filtration
experiments.
Publ. Health Rep. 53, 2259-2267

- DE MATTIA, R. und
ANGELA, G.C. (1952): Recherche sperimentale sulla persisten-
za negli orani e sull eliminazione
attraverso gli emuntori naturali della
Coxiella burnetii dopo invalasione per
varie vie.
Giorn. mal. infettive e parasit. 4, 215-
216
- DERRICK, E.H. (1937): Q-fever, a new fever entity: clinical
features, diagnosis and laboratory in-
vestigation.
Med. J. Austral. 2, 281-299
- DERRICK, E.H. (1939): Rickettsia burnetii: The cause of Q-
fever.
Med. J. Austral. 1, 14
- DERRICK, E.H. (1953): The epidemiology of Q-fever: a review.
Med. J. Austral. 1, 245-253
- DERRICK, E.H. (1961): Neue Erkenntnisse über die Epidemiologie
des Q-Fiebers in Queensland.
Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 24, 72-79
- DYER, R.E. (1938): A filter-passing infectious agent iso-
lated from ticks. IV. Human infection.
Publ. Health Rep. 64, 1230
- ECKERSKORN, W. (1965): Zoonosen aus der Sicht der Veterinär-
verwaltung.
Bd. Ges. Bl. 8, 121-128
- ENRIGHT, J.B., SADLER,
W.W. und THOMAS, R.C.
(1957): Pasteurization of milk containing the
organism of Q-fever.
Amer. J. Publ. Health 47, 695
- EVANS, A.D. (1957): Q-fever in South-Wales.
Trop. Dis. Bull. 54, 20-21

- FEJA, E. (1970): Über das Vorkommen von Q-Fieber-Antikörpern in Menschenblutseren.
Tierärztl. Umschau 25, 429
- FERRIS, D.H., HANSON, L.E. und BRANDLEY, C.A. (1961): Q-fever in Illinois 1958 - 1960; Prevalence of reactors and infections in livestock.
J. Amer. Vet. Med. Assoc. 139, 1111-1115
- FONSECA, F., PINTO, M.R., DE AZEVEDO, J.F. und LACERDA, M.T. (1949): Febre Q em Portugal Historia: observacoes clinicas: diagnostico.
Clin. Contemporanea 3, 1159-1164, 1218-1227, 1257-1271
- FREYGANG, F. (1949): Klinische, epidemiologische und serologische Beobachtungen bei Q-Fieber 1948/49 in Nord-Württemberg.
Dtsch. Med. Wschr. 74, 1457
- GILLESPIE, J.H. and BAKER, J.A. (1952): Experimental Q-fever in cats.
Amer. J. Vet. Res. 13, 91-94
- GRIST, N. (1959): The persistence of Q-fever infection in a dairy herd.
Vet. Rec. 71, 839-841
- GMITTER, J. (1960): Das Q-Fieber, ein Problem der Veterinärmedizin und der Hygiene in der CSSR.
Landw. Zbl. IV, 375
- HENGEL, R., KAUSCHEL, G.A. und SHERIS, E. (1950): Über zwei dörfliche Q-Fieberepidemien in Baden.
Dtsch. med. Wschr. 75, 1505-1507
- HENI, E. und GERMER, W.D. (1948): Q(ueensland)-Fieber in Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. 73, 472-476

- HERZBERG, K. (1950): Epidemiologie der Virusgruppe und der Viruspneumonie (Q-Fieber).
Zbl. Bakt. I. Orig. 155, 177
- HUEBNER, R.J., JELLISON, W.L., BECK, M.D., PARKER, R.R. und SHEPARD, C.C. (1948): Q-fever studies in California. I. Recovery of Rickettsia burnetii in raw milk.
Publ. Health Rep. 63, 214
- HUEBNER, R.J., JELLISON, W.L., BECK, M.D. und WILCOX, F.P. (1949): Q-fever studies in California. III. Effects of pasteurization on survival of Coxiella burnetii in naturally infected milk.
Publ. Health Rep. 64, 499
- HUEBNER, R.J. und BELL, J.A. (1951): Q-fever studies in Southern California. Summary of current results and a discussion of possible controlmeasures.
J. Amer. Med. Assoc. 145, 301
- HUEBNER, R.J., WINN, J. F., ELSON, B.E. and LUOTO, L. (unveröff.): zit. nach WINN, J.F., ELSON, B.E. (1952): Effects of feeding colostrum containing Coxiella burnetii antibodies to newborn calves of two categories.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1, 821-825
- JELLISON, W.L., HUEBNER, R.J., BECK, M.D., PARKER, R.R. und BELL, E.J. (1948): Q-fever studies in Southern California. VIII. Recovery of Coxiella burnetii from butter made from naturally infected and unpasteurized milk.
Publ. Health Rep. 63, 1712-1713
- KÄSTLI, P. (1956): Die milchhygienische Bedeutung des Q-Fiebers.
Molk. Ztg. Hildesheim 10, 1240
- KÄSTLI, P. (1965): Q-Fieber und Milchhygiene.
Schweiz. Milchztg. 91, 257
- KAUFMANN, L., LÖFFLER, H. und SCHMID, G. (1957): Beitrag zur Epidemiologie des Q-Fiebers.
Helv. med. Acta 24, 416

- KILCHSPERGER, G. und
WIESMANN, E. (1949): Abortusepidemie bei Ziegen, bedingt durch *Rickettsia burnetii*.
Schweiz. Arch. Tierhkd. 91, 553-556
- KIRBERGER, E. (1951): Die Resistenz der *Coxiella burnetii* in vitro.
Z. Tropenmed. u. Parasit. 3, 77-86
- KOLMER, I.A. and
BOERNER, F. (1941): Approved Laboratory Technic D. Appleton-Century Co. Inc. 3. Aufl.
- KÜHN, R. und
GERICKE, W. (1948): Das epidemische Vorkommen von Virus-pneumonien.
Dtsch. med. Wschr. 73, 194
- KULAGIN, S.M.,
SOKOLOVA, N.F. und
FEDOROVA, N.J. (1956): Resistance of R.b. to some physical and chemical agents.
Z. Mikrobiol. (Mosk.) 27, 28-32
- LAZARINI, G.,
BATTAGLIA, R. und
BENAZZI, P. (1963): Über die Häufigkeit der *Coxiella burnetii* bei Rindern in der Provinz Piacenza.
Zbl. Bakt. I. Ref. 189, 50
- LENNETTE, E.H.,
CLARK, W.H. und
DEAN, B.H. (1949): Sheep and Goats in the Epidemiology of Q-fever in Northern California.
Amer. J. Trop. Med. 29, 527-541
- LENNETTE, E.H.
und CLARK, W.H. (1951): Observations on the epidemiology of Q-fever in northern California.
J. Amer. Med. Assoc. 145, 306-309
- LENNETTE, E.H.,
CLARK, W.H., ABINANTI, M.M., BRUNETTI, O. und
COVERT, J.M. (1952): Q-fever studies XIII. The effect of pasteurization on *Coxiella burnetii* in naturally infected milk.
Amer. J. Hyg. 55, 246-253
- LENNETTE, E.H.,
HOLMES, M.A. und
ABINANTI, F.R. (1952): Q-fever studies XIV. Observations on the pathogenesis of the experimental infektion induced in sheep by the intravenous route.
Amer. J. Hyg. 55, 254-267

- LERCHE, M. (1965): Lehrbuch der tierärztlichen Milchüberwachung.
Parey-Verlag 1965
- LIEBERMEISTER, K. (1950): Schlachthofepidemien durch Q-Fieber.
Mh. Tierhkd. 2, 237
- LUOTO, L. (1953): A capillary agglutination test for bovine Q-fever.
J. Immun. 71, 226-231
- LUOTO, L. (1959): The epidemiology of Q-fever in the United States.
Amer. J. Publ. Health 49, 334-338
- LUOTO, L. (1960): Report on the nationwide occurrence of Q-fever infections in cattle.
Publ. Health Rep. 75, 135-140
- LUOTO, L. und HUEBNER, R.J. (1950): Q-fever studies in southern California IX.
Isolation of Q-fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows.
Publ. Health Rep. 65, 541-544
- LUOTO, L. und MASON, D.M. (1955): An agglutination test for bovine Q-fever performed on milk samples.
J. Immun. 74, 221-227
- MALLOCH, R.A. und STOKER, M.G.P. (1952): Studies on the susceptibility of *Rickettsia burnetii* to chemical disinfectants and on techniques for detecting small numbers of viable organisms.
J. Hyg. 50, 502-514
- MANTOVANI, A. und BENAZZI, P. (1951): L'isolamento della "*Coxiella burnetii*" dal cane naturalmente infetto mediante la zecca "*Rhipicephalus sanguineus*".
Atti. Soc. ital, sci. vet. 5, 363-368

- MARMION, B.P. (1962): Eine subakute Rickettsienendocarditis, eine ungewöhnliche Komplikation bei Q-Fieber.
J. Hyg. Epid. Microb. and Immun. 2, 79
- MARMION, B.P. und STOKER, M.G.P. (1950): Q-fever in Great-Britain. Epidemiology of an outbreak.
Lancet 2, 611
- MARMION, B.P., McCALLUM, F.O., ROWLANDS, A. und THIEL, C.C. (1951): The effect of pasteurization on milk containing Rickettsia burnetii.
Publ. Health Lab. Service 10, 119-128
- MARMION, B.P., STOKER, M.G.P., McCOY, J.H., MALLOCH, R.A. und MOORE, B. (1953): Q-fever in Great-Britain. An analysis of 69 sporadic cases, with a study of the prevalence of infections in humans and cows.
Lancet 1, 503-510
- MARMION, B.P. und HARVEY, M.S. (1956): The varying epidemiology of Q-fever in the south-east region of Great-Britain.
I. In an urban area.
J. Hyg. 54, 533-546
- MARMION, B.P. und STOKER, M.G.P. (1956): The varying epidemiology of Q-fever in the south-east region of Great-Britain.
II. In two rural areas.
J. Hyg. 54, 547-561
- MARMION, B.P. und STOKER, M.G.P. (1958): The epidemiology of Q-fever in Great-Britain.
Brit. Med. J. 2, 809-816
- MARMION, B.P. und WATSON, W.A. (1961): Q-Fieber und Abort beim Schaf.
J. comp. Path. 71, 360

- MAY, H.J. (1962): Serologische Untersuchungen gesunder Rinder aus Nordwestdeutschland auf Q-Fieber.
Vet. Med. Diss., Hannover 1962
- MAYER, H. (1949): Beobachtungen zu einer Q-Fieber-Schlachthausepidemie in Württemberg.
Dtsch. Med. Wschr. 74, 1476
- McIVER, M. (1962): A case of Q-fever endocarditis.
Med. J. Austral. 2, 379
- McKIEL, J.A. (1964): Q-Fieber in Canada.
Canad. Med. Assoc. J. 91, 573
- MILLER, W.R. (1964): Occurrence and geographic distribution of Q-fever antibodies in Alabama dairy cattle.
Publ. Health Rep. 79, 836-838
- MOHR, W. (1965): in HAAS, R. und VIELL, O.: "Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen".
Lehmanns Verlag, München
- MONACI, V. und
NUVOLONE, U. (1953): Sulla frequenza di anticorpi contro la R. burneti negli animali da macello e negli animali da latte.
Boll. Inst. sieroter. Milano 32, 62-64
- MONACI, V. (1951): Incidence of Q-fever antibodies in employees of public services.
Boll. Inst. sieroter, Milano 30, 599-602
- MOROZZI, N.N. (1951): Isolamento ed identificazione di C. burnetii dalle urine di ovini infetti.
Boll. soc. ital. biol. sper. 27, 1001-1003

- NEUMANN, W. (1971): Serologische Untersuchungen über das Vorkommen von Q-Fieber-Antikörpern bei Rindern im Weser-Ems-Gebiet.
Tierärztl. Umschau 26, 384
- NOLDEN, J. (1954): Eine Q-Fieberepidemie in der Nordwest-eifel.
Dtsch. med. Wschr. 79, 1743
- PARKER, R.R., BELL, E.J. und STOENNER, H.G. (1949): Q-fever: A brief survey of the problem.
J. Amer. Vet. Med. Assoc. 114, 55-60, 124-130
- PARKER, R.R. und DAVIS, G.E. (1938): A filter-passing infectious agent isolated from ticks II. Transmission by *Dermacentor andersoni*.
Publ. Health Rep. 53, 2267
- PAUTOV, V.N. (1961): Einige Daten über das Überleben von *Rickettsia burnetii* an verschiedenen Objekten der Umgebung.
Zbl. Bakt. I. Ref. 195, 543
- PHILIPP, C.B. (1948): Observations on experimental Q-fever.
J. Parasitol. 34, 457-464
- PINTO, M.R. (1952): O género "Coxiella", Estudo de algumas estirpes de "C. burneti" isoladas em Portugal.
Anais inst. med. trop. Lisboa 9, 5-41
- POPOVICI, V. (1961): Serologische Untersuchungen über die Verbreitung des Q-Fiebers in einigen Bezirken der Rumänischen Volksrepublik.
Landw. Zbl. IV, 1241

- PRORESCHNAJA, L.P. Untersuchungen der Infektionsquelle des
und RAPOPORT (1961): Q-Fiebers in Kirgisien.
Landw. Zbl. IV, 1211
- RANSOM, S.E. und Studies of the resistance of Coxiella
HUEBNER, R.J. (1951): burneti to physical and chemical agents.
Amer. J. Hyg. 53, 110-119
- REED, C.F. und Q-fever studies in Ohio.
WENTWORTH, B.B. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 130, 458-461
(1957):
- REHACEK, J. und Elimination of Coxiella burneti in
BREZINA, R. (1968): Faeces and the Transmission of this
agent to small Rodents by the Peroral
Route.
Bull. Wld. Health Org. 39, 973-994
- REHN, F. (1962): Beitrag zur Erforschung von Naturher-
den des Q-Fiebers in der CSSR.
Landw. Zbl. IV, 2362
- REPLOH, N.N. und Lehrbuch der medizinischen Mikrobiolo-
OTTE, N.N. (1968): gie.
Fischer Verlag, Stuttgart, 3. Aufl.
- REUSSE, U. (1960): Über die Bedeutung des Q-Fiebers als
Zoonose.
Zschr. Tropenmed. 11, 223
- RIVERS, T.H.M. (1948): Viral and rickettsial infections of
man. Lippincott u. Co. Philadelphia,
London
- SCHAAF, J. (1961): Q-Fieber des Rindes.
Mh. Tierhk. 13, 1-18
- SCHAAF, J. (1962): Zur Epizootologie und Epidemiologie
des Q-Fiebers in Deutschland.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 69, 547-551

- SCHAAL, E. (1965): Q-Fieber und Fleischhygiene.
Arch. Leb. Hyg. 16, 229-232
- SCHAAL, E. (1969): Coxiella burnetii bei Schlachttieren.
Schlacht- und Viehhof-Zeitung 69,
339-341
- SCHAAL, E. (1972): Zur Diagnose des Q-Fiebers bei Tieren.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 25-31
- SCHAAL, E. (1972): Vorkommen und hygienische Bedeutung von Rickettsien in Lebensmitteln tierischer Herkunft.
Fortschr. d. Vet.Med., H. 17: 9 Kongreßber. 198-201
Verlag P. Parey, Berlin
- SCHAAL, E. (1972): Die hygienische Bedeutung von Rickettsien (Coxiella burnetii) in Lebensmitteln tierischer Herkunft.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 699-704
- SCHAAL, E. und
SCHAAF, J. (1969): Erfahrungen und Erfolge bei der Sanierung von Rinderbeständen mit Q-Fieber.
Zbl. Vet. Med. B 16, 818-831
- SCHELLNER, H. (1953): Q-Fiebererkrankung des Menschen im Anschluß an Geburtshilfe bei einer Kuh.
Tierärztl. Umschau 8, 316
- SCHEU, O. (1951): Serologische Untersuchungen von Tiersera anlässlich einer menschlichen Q-Fieberepidemie.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 64, 16
- SCHLIESSER, Th.
(1968): Das Q-Fieber; Erfahrungen bei einer Epidemie in München.
Der Landarzt 44, 1198

- SCHLIESSER, Th. und
SCHMIDT, U. (1970): Zur Verbreitung und Bedeutung des Q-
Fiebers beim Rind und Schaf.
Zbl. Vet. Med. B 17, 238-242
- SCHMID, W. (1955): Über eine Q-Fieberepidemie im Land-
kreis Aschaffenburg.
Med. Mschr. 4, 225-228
- SCHMIDT, U. (1969): Serologische Untersuchungen über das
Vorkommen von Q-Fieber-Antikörpern
bei Rindern und Schafen.
Vet. Med. Diss., München
- SCHOOP, G. (1953): Das Q-Fieber, Übersicht über den Stand
der Forschung und Untersuchungen über
das Vorkommen in Südhessen.
Mh. Tierhk. 5, 93
- SCHUBOTHE, H. (1949): Die Südbadische Fieberepidemie im
Frühjahr 1948.
Klin. Wschr. 27, 230-233
- SCHUBOTHE, H., BOCK,
M. und WIESMANN, E.
(1951): Q-Fieber in Südbaden; ein Beitrag zur
Diagnose, Klinik und Epidemiologie der
Rickettsia-burnetii-Erkrankungen.
Klin. Wschr. 29, 596-605
- SCHUH, V. (1948): Une epidemie de fievre du Queensland
a Straßbourg.
Compt. rend. 226, 2189-2191
- SCHWEIZER, R. (1964): Bang- oder Q-Fieber Abort.
Schweiz. Arch. Tierhk. 106, 213-217
- SHEPARD, C.C. (1948): Q-fever: A serological survey of bo-
vine serum in the United States.
Amer. J. Trop. Med. 28, 849-855

- SHEPARD, C.C. und
HUEBNER, R.J. (1948): Q-fever in Los Angeles County,
Description of some of its epidemio-
logical features.
Amer. J. Publ. Health 38, 781-788
- SHMAJEWA, S.M.,
PETRISCHTSCHewa, P.A.
und PTSCHELKINA, A.A.
(1964): Blutsaugende Zecken als Träger des Q-
Fiebererregers in verschiedenen Land-
schaftszonen der UdSSR.
Zschr. Mikrob. Epidem. Immunbiol.
(Mosk.) 5, 28-32
- SIDWELL, R.W., THORPE,
B.D. und GEBHARDT,
L.P. (1964): Studies of latent Q-fever infections.
II. Effects of multiple cortisone in-
jections.
Amer. J. Hyg. 79, 320-327
- SIEGERT, R.P., PETER,
H., SIMROCK, W. und
SCHWEINSBERG, H.
(1951): Q-Fieber-Studien.
Zbl. Bakt. I. Orig. 157, 309
- SIEGERT, R., SIMROCK,
W. und SCHWEINSBERG,
H. (1953): Q-Fieber-Studien.
II. Zeitliche Entwicklung und Ver-
weildauer komplementbindender und
agglutinierender Antikörper bei un-
behandelten und behandelten Patienten.
Zbl. Bakt. I. Orig. 159, 159
- SIPKA, M. (1959): Überleben von Rickettsia burnetii in
Käse.
Ref. Vet. Bull. 29, 112
- SLAVIN, G. (1952): Q-fever: The domestic animal as a
source of infection for man.
Vet. Rec. 64, 743-753
- SOBESLAVSKY, O. (1957): Experimental infection of the domestic
fowl (gallus gallus domesticus).
Trop. Dis. Bull. 54, 1401

- STARR, L.E. und
HENNING, W.C. (1960): A review of the Q-fever problem with particular reference to the present status of infection in Georgia. Proceedings, 64th annual meeting U.S. Livestock, Sanitary Association, Charleston W.V. 249-261
- STOENNER, H.G.,
LACKMAN, D.B., BENSON,
W.W., MATHER, J.,
CASEY, M. und
HARVEY, K.A. (1961): The role of dairy cattle in the epidemiology of Q-fever in Idaho. J. Inf. Dis. 109, 90-97
- SYRUCEK, L.,
SOBESLAVSKY, O. und
GUTVIRTH, I. (1958): Isolation of Coxiella burnetii from human placentas. J. Hyg. Epidem., Microbiol. and Immunol. 2, 29-35
- TERZANI, A. (1951): Attualita del problema clinico della febbre Q. Boll. Mem. Soc. toscumbro Emiliana di Med. Intern. 1, 120
- TJALMA, R.A. und
BRAUN, J.L. (1959): Application of the Luoto capillary agglutination milk test to the study of bovine Q-fever. Amer. J. Publ. Health 49, 1025-1031
- TERHAAG, L. (1953): Zur Epidemiologie des Q-Fieber. Q-Fieber in der Eifel. Arch. Hyg. 137, 247-253
- TEUFEL, P. (1968): Diskuss. Beitrag 12. Arbeitstagung Leb. Hyg. Dtsch. Vet. Med. Ges. 4.10.1968 in Salzburg.
- TOPPING, N.H.,
SHEPARD, C.C. und
IRONS, J.V. (1947): Q-fever in the United States, I. Epidemiologic studies of an outbreak among stock handlers and slaughter house workers. J. Amer. Med. Assoc. 113, 813

- TRUEB, P., BOESE, W. Die Q-Fieberepidemie 1958 am Nieder-
und POSCH, J. (1960): rhein, Westfalen.
Arch. Hyg. 144, 48-73
- TRUNKAT, J. (1961): Übertragung von Q-Fieber durch Fleisch
und Fleischprodukte.
Ref. Vet. Bull. 31, 456
- WAGSTAFF, D.J., JANNEY, Q-fever Studies in Maryland.
J.H., CRAWFORD, K.L., Publ. Health Rep. 80, 1095-1099
DIMIJIAN, G.G. und
JOSEPH, J.M. (1965):
- WEGENER, K.H. (1957): Das Q-Fieber und seine milchhygieni-
sche Bedeutung.
Kieler Milchwiss. Forschungsberichte
IX., 509-535
- WELSH, H.H., LENNETTE, Q-fever in California.
E.H., ABINANTII, R.F. IV. Occurrence of Coxiella burnetii
and WINN, J.F. (1951): in the Placenta of naturally infected
Sheep.
Publ. Health Rep. 66, 1473-1477
- WEINER, D., BAKER, Q-fever antibodies in dairy cattles
E.F. and MASON, and in humans in Washington State.
H.C. (1961): Publ. Health Rep. 76, 257-260
- WEISE, H.J. (1971): Zur Epidemiologie des Q-Fiebers beim
Menschen.
Ergebnisse einer Erhebung über 230
nach B. Seuch. G. gemeldeten Erkrank-
ungsfällen (1967-69).
Bd. Ges. Bl. 14, 6/7
- WEITHALER, K. (1952): Beobachtungen bei Q-Fieber.
Wien. klin. Wschr. 64, 311-312

- WHO (1967): Rickettsial infections: Q-fever.
3. Bericht des FAO-WHO Sachverständigen-Ausschusses für Zoonosen Nr. 74-1967
- WIESMANN, E.,
SCHWEIZER, R., FEY,
H. und BÜRKI, N.
(1955): Nachweis von Rickettsia burnetii bei Schaf, Ziege und Rind.
Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 18, 1095
- WINN, J.F. und
ELSON, B.E. (1952): Effect of feeding colostrum containing Coxiella burnetii antibodies to newborn calves of two categories.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1, 821-825
- WINN, J.F.,
LENNETTE, E.H.,
WELSH, H.H. und
ABINANTI, F.R. (1953): Q-fever studies XVII.
Presence of Coxiella burnetii in the Faeces of naturally infected Sheep.
Amer. J. Hyg. 58, 183-187
- WINN, J.F.,
ABINANTI, F.R.,
LENNETTE, E.H. und
WELSH, H.H. (1961): Q-fever studies XXII.
Inoculation of sheep by the intestinal Route.
Amer. J. Hyg. 73, 105-113
- WRIGHT, N.G. (1966): Experimental infectious canine hepatitis. II. Effect of cortisone acetate on experimental infection in the guinea-pig.
J. comp. Path. 76, 297-301
- YOUNG, F.W. (1948): Q-fever in Artesia, California.
Calif. Med. 69, 89-90

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Regierungs-
veterinärdirektor Dr. E. S c h a a l , dem Direktor
des Staatlichen Veterinäruntersuchungsamtes in Arns-
berg, für die freundliche Überlassung des Themas, für
die mir jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit und seine wertvollen Anregungen
herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Th.
S c h l i e s s e r , Direktor des Institutes für
Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Uni-
versität Gießen, für die Übernahme der Arbeit.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1946 wurde ich, Alfons Kleinsorgen, als Sohn des Landwirts Josef Kleinsorgen und seiner Frau Elisabeth, geb. Schulze-Wettendorf, in Reiste bei Meschede/Westfalen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Reiste und der Amtsrealschule in Eslohe trat ich in den Aufbauzug für Mittel-(Real)-Schulabsolventen des Fürst-Johann-Moritz Gymnasiums in Weidenau/Sieg ein. Dort legte ich im März 1966 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1966 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität in Giessen, das ich im Sommer 1971 mit der Tierärztlichen Prüfung abschloß. Meine Approbation als Tierarzt erhielt ich mit Wirkung vom 15. Juli 1971. Nach verschiedenen Vertretungen bei praktizierenden Tierärzten begann ich im Oktober 1971 am Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Arnsberg/Westfalen mit den Arbeiten zu der vorstehenden Dissertationsschrift.

